Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави

УДК 616.4 (574.5) (043.3)

На правах рукописи

ИБРАГИМОВА САРВИНИСО ИСЛАМОВНА

Предикторы развития предиабета по данным проспективных исследований в Туркестанской области

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание ученой степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
доктор медицинских наук,
профессор
Джунусбекова Г.А.

кандидат медицинских наук,
профессор
Нускабаева Г.О.

Зарубежный консультант
доктор,профессор
Оран М.
Теркирдаг, Турция

Республика Казахстан
Туркестан, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ..... 3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ..... 4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ..... 6
ВВЕДЕНИЕ…… 8
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 15
1.1 Предиабет, определение, диагностические критерии и патофизиологические механизмы формирования нарушений углеводного обмена……. 15
1.2 Распространенность предиабета в зависимости от диагностических критериев..... 20
1.3 Предикторы развития предиабета у лиц с нормогликемией 30
1.4 Факторы ассоциированные с регрессом предиабета в нормогликемию..... 36
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 40
2.1 Общая характеристика исследования..... 40
2.2 Клиническая характеристика участников исследования..... 43
2.3 Методы исследования..... 45
2.3.1 Анкетирование участников исследования..... 46
2.3.1 Общеклинические методы исследования..... 48
2.3.2 Биохимические методы исследования..... 49
2.3.3 Статистические методы..... 50
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 52
3.1 Сравнительный анализ распространенности предиабета и СД2 с изучением структуры подтипов предиабета и связанных с ними факторов риска у жителей Туркестанской области на основе данных 5-летнего проспективного наблюдения..... 52
3.2 Изучение 5-летней кумулятивной инцидентности предиабета у лиц с исходной нормогликемией с определением предикторов его развития среди жителей Туркестанской области..... 75
3.3 Оценка естественного течения предиабета с определением факторов, ассоциированных с его регрессией в нормогликемию, среди жителей Туркестанской области на основе данных 5-летнего проспективного наблюдения..... 101
3.4 Разработка уточнений к действующему клиническому протоколу диагностики предиабета с учетом факторов риска, подтипов предиабета и показаний к проведению ОГТТ..... 124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 128
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ..... 136
ПРИЛОЖЕНИЯ..... 151

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.32-2001 (изменения от 2006 г.) Отчет о научно-исследовательской работе (Структура и правила оформления).

ГОСТ 15.101-98 (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

Клинический протокол диагностики и лечения «Предиабет», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 3 июня 2021 года (протокол №139).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 05 июля 2022 года № ҚР ДСМ-65 «О внесении изменений в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-174 «Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих скрининговым исследованиям, а также правил, объема и периодичности проведения данных исследований».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В представленной диссертационной работе применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Предиабет – состояние, характеризующееся нарушением углеводного обмена, рассматриваемое как промежуточная стадия между нормогликемией и сахарным диабетом.

Нарушенная гликемия натощак – состояние, при котором уровень глюкозы плазмы крови натощак находится в диапазоне 6,1-6,9 ммоль/л при нормальном 2-х часовом значении глюкозы после перорального глюкозотолерантного теста (< 7,8 ммоль/л).

Нарушенная толерантность к глюкозе – состояние, при котором уровень глюкозы плазмы натощак составляет меньше 6,1 ммоль/л, а через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста находится в диапазоне 7,8-11,1 ммоль/л.

Сочетание нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе – состояние, сопровождающееся повышением уровня глюкозы плазмы крови натощак в пределах 6,1-6,9 ммоль/л и через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста – 7,8-11,1 ммоль/л.

Сахарный диабет – заболевание, сопровождающееся нарушением углеводного обмена, при котором уровень глюкозы плазмы крови натощак ≥7,0 ммоль/л, или через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста ≥ 11,1 ммоль/л.

Гликированный гемоглобин – показатель, отражающий средний уровень глюкозы в плазме крови за последние 8-12 недель.

Гипергликемия – повышение уровня глюкозы в плазме крови.

Гиперхолестеринемия – повышение уровня общего холестерина плазмы крови натощак.

Гипертриглицеридемия – повышение уровня триглицеридов в плазме крови натощак.

Гипоальфахолестеринемия – снижение уровня липопротеинов высокой плотности в плазме крови натощак.

Дисперсионный анализ (ANOVA) – статистический метод проверки значимости различий между средними значениями трех и более групп на основе сравнения межгрупповой и внутригрупповой дисперсии.

Бинарная логистическая регрессия (binary logistic regression**) –** статистический метод обработки данных, позволяющий исследовать зависимость дихотомической переменной от независимых переменных любой шкалы и вычислять вероятность наступления события в зависимости от значений предикторов.

Отношение шансов (ОШ, OR) – статистический показатель, отражающий в численном выражении степень связи между наличием изучаемого фактора и вероятностью наступления исхода в исследуемой группе. При ОШ > 1 – шансы наступления исхода выше в присутствии

фактора, при ОШ < 1 – шансы исхода ниже (фактор обладает защитным эффектом), при ОШ = 1 связь между изучаемым фактором и исходом отсутствует.

ROC-анализ – статистический метод анализа данных, включающий построение ROC-кривой и оценку ее характеристик для проверки дискриминационной способности модели.

AUC – суммарный показатель качества бинарной классификации, интерпретируемый как вероятность того, что случай с наличием исхода получит более высокий предсказанный балл, чем случай без исхода.

Порог по индексу Юдена – пороговое значение модели с наилучшим балансом чувствительности и специфичности, при котором индекс Юдена достигает максимума.

Чувствительность – доля истинно-положительных результатов среди всех с исходом.

Специфичность – доля истинно-отрицательных результатов среди всех лиц без исхода.

PPV – доля истинно положительных результатов среди всех положительных результатов теста.

NPV – доля истинно-отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов теста.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АО	- абдоминальное ожирение
ВАЖТ	- висцеральная абдоминальная жировая ткань
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ГКН	- глюкоза крови натощак
ГиперТГ	- гипертриглицеридемия
Гипо-α-ХС	- гипоальфахолестеринемия
ГХС	- гиперхолестеринемия
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДИ	- доверительный интервал
ИМТ	- индекс массы тела
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИР	- инсулинорезистентность
Me	- медиана
МС	- метаболический синдром
МКТУ	- Международный казахско-турецкий университет
МОН РК	- Министерство образования и науки Республики Казахстан
НГ	- нормогликемия
НГН	- нарушенная гликемия натощак
НИЗ	- неинфекционные заболевания
НТГ	- нарушенная толерантность к глюкозе
НУО	- нарушения углеводного обмена
нОШ	- нескорректированное отношение шансов
ОГТТ	- оральный глюкозотолерантный тест
ОТ	- окружность талии
ОБ	- окружность бедер
ОХС	- общий холестерин
ПКЖТ	- подкожная жировая ткань
САД	- систолическое артериальное давление
СД2	- сахарный диабет 2 типа
сОШ	- скорректированное отношение шансов
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	- триглицериды
ТГ/ЛПВП	- соотношение уровней триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПВП	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-ЛПОНП	- холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХС не-ЛПВП	- суммарный холестерин атерогенных липопротеинов
ADA	- Американская диабетическая ассоциация
AUC	- Area under curve (площадь под ROC-кривой)

FN	- false negative (ложно-отрицательный)
FP	- false positive (ложно-положительный)
HbA1c	- гликированный гемоглобин
IDF	- Международная диабетическая федерация
m	- среднее значение
MedDiet	- Mediterranean Diet (средиземноморская диета)
MedDietScore	- Mediterranean Diet Score (баллы приверженности средиземноморской диете
NPV	- Negative Predictive Value (отрицательная прогностическая ценность)
p	- p value (уровень статистической значимости)
PPV	- Positive Predictive Value (положительная прогностическая ценность)
Q	- quartile (квартиль)
ROC-кривая	- Receiver Operating Characteristic curve (график зависимости чувствительности от 1-специфичности)
SD	- standart deviation (стандартное отклонение)
Se	- sensitivity (чувствительность)
Sp	- specificity (специфичность)
SPSS	- Statistical Package for Social Sciences
TN	- true negative (истинно-отрицательный)
TP	- true positive (истинно-положительный)
TyG-индекс	- Triglyceride–Glucose index (триглицерид-глюкозный индекс)
WHR	- waist-to-hip ratio (соотношение окружности талии к окружности бедер)
WHtR	- waist-to-height ratio (соотношение окружности талии к росту)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – одно из ведущих хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ), которыми страдают более 530 млн человек во всем мире. За последние два десятилетия распространенность СД2 более чем удвоилась, а заболеваемость продолжает расти с тревожной скоростью. СД2 существенно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, диабетической нейропатии и ампутаций, что приводит к преждевременной смертности и инвалидизации, несмотря на это, до 35% случаев СД2 диагностируются уже после развития первых осложнений. Тяжесть бремени диабета выражается не только в клинически тяжелых исходах, но и в существенном снижении качества жизни пациентов, потерях трудоспособности и высоких расходах как для систем здравоохранения, так и для общества в целом [1].

Среди многочисленных факторов риска развития СД2 наиболее значимым является предиабет, представляющий собой промежуточное состояние между нормогликемией (НГ) и диабетом. Распространенность предиабета во многих популяциях значительно превышает частоту встречаемости самого диабета, что вызывает серьезную обеспокоенность и подчеркивает необходимость детального изучения этого состояния [2]. По данным International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas 2025, около 11,1% взрослого населения в возрасте 20-79 лет страдает СД2. Прогнозируется, что к 2050 году общее число людей, живущих с диабетом, возрастет до 853 млн [3]. При этом распространенность предиабета, по данным литературы, варьирует от 2,2% до 47,9%, что отражает истинный масштаб проблемы нарушений углеводного обмена [4].

Предиабет представляет собой собирательное понятие, включающее такие фенотипы, как нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), ассоциированные с повышенным риском трансформации в СД2. По оценкам IDF Diabetes Atlas 2024, глобальная распространенность НТГ составляет 12%, а НГН – 9,2% среди взрослого населения [5]. Частота предиабета существенно варьирует между странами и зависит от метода его диагностики и этнической принадлежности. Высокая распространенность НГН регистрируется в странах Южной и Центральной Азии, Латинской Америки, Карибского бассейна, Северной Африки и Ближнего Востока [6]. Предиабет выступает не только как сдвиг на гликемической шкале, но и является клинически значимым фактором риска развития СД2, а также ассоциирован с повышенной вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений [7]. Включение предиабета в Международную статистическую классификацию болезней 10-го пересмотра подтверждает всю серьезность проблемы, связанной с ним [8]. У лиц с предиабетом риск развития СД2 остается

крайне высоким, у 70% пациентов с предиабетом в конечном итоге происходит переход в диабет [9].

Предиабет представляет собой пластичное метаболическое состояние, благодаря которому наряду с риском прогрессии в диабет он обладает потенциалом регрессировать в НГ. СД2 как правило является итогом прогрессирования предиабета, обратное развитие от которого в НГ крайне затруднено без целенаправленных и интенсивных вмешательств, тогда как предиабет имеет двунаправленное течение – возможны как прогрессия в диабет, так и регресс в НГ. По данным обзорных работ и когортных исследований, ежегодная конверсия из предиабета в диабет составляет 5-10%, при этом предикторами прогрессии выступают более старший возраст, мужской пол, семейный анамнез диабета, избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия (АГ), гипертриглицеридемия (гиперТГ), гипо-α-холестеринемия (гипо-α-ХС) и признаки стеатоза печени [10]. Примечательно, что регрессия предиабета в НГ встречается чаще чем прогрессирование в диабет. В исследовании CRONICAS через 2,2 года регресс в НГ варьировался от 31% до 69%, тогда как прогрессирование в диабет наблюдалось лишь у 6-29% участников в зависимости от использованных критериев диагностики гипергликемии. Выявлены такие факторы, связанные с регрессом в НГ как исходно более низкий уровень глюкозы в плазме натощак, инсулина, индекс массы тела (ИМТ) и более молодой возраст [11]. В исследовании, проведенном в Китае, женский пол, исходно более низкие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и гликированного гемоглобина (HbA1c), а также питание с низкой гликемической нагрузкой были ассоциированы с регрессом предиабета в НГ [10,12]. Эти данные подчеркивают клиническую значимость предиабета как самостоятельного состояния и необходимость изучения как факторов прогрессирования, так и регресса в НГ.

Среди стран Содружества Независимых Государств (СНГ) опубликовано немало работ по изучению предиабета. По данным исследования NATION, проведенного в России, распространенность СД2 составляет 5,4%, а предиабета 19,3%. Несколько другие результаты были получены исследователями из Узбекистана, где частота встречаемости диабета составила 7,9%, НТГ 4,4%, а НГН – 1,4%. В Киргизии было установлено, что СД2 и предиабет встречаются с частотой 8,8% и 4,5% соответственно. Изучение распространенности предиабета является актуальным и в Казахстане, при этом проведенные исследования ограничиваются в основном оценкой распространенности предиабета в различных регионах страны. Эпидемиологическое исследование NOMAD, проведенное в 4 областях Казахстана (Алматинская, Акмолинская, Южно-Казахстанская, Карагандинская область), выявило, что показатель распространенности диабета составляет 8,2%, тогда как предиабет встречается в 38,2% случаев. В другом исследовании, проведенном в

Казахстане, которое называется «Диаскрин», выполненное в 7 городах (Астана, Караганда, Алматы, Шымкент, Тараз, Костанай, Актобе) сообщается, что показатель распространенности СД2 составляет 39%, а предиабета 7,9% [13, стр.38,40]. В поперечном исследовании, основанном на данных крупного общенационального проекта, по поддержке Министерства здравоохранения и инициированного для мониторинга НИЗ в Казахстане, сообщается что НГН выявлена у 1,9% обследованных [14, стр. 38,40].

Несмотря на высокую распространенность предиабета в Казахстане, точная оценка его масштабов затруднена из-за неоднородности данных и различий в диагностических подходах. Показатели существенно варьируют в зависимости от примененных критериев, что затрудняет сопоставление результатов исследований и объективную оценку масштабов проблемы. Вместе с тем большинство проведенных эпидемиологических исследований при диагностике предиабета основываются только на определении глюкозы крови натощак (ГКН). Несмотря на то, что этот метод относительно прост и экономичен по сравнению с 2-х часовым оральным глюкозотолерантным тестом (ОГТТ), использование только гликемии натощак приводит к недовыявлению случаев НТГ, что в конечном итоге может занижать реальную распространенность предиабета [15, p. 3].

Знание местного бремени болезней и эпидемиологии необходимо для целенаправленных медицинских вмешательств. Наилучшим подходом к мониторингу предиабета в популяции является прямое наблюдение за популяционной когортой. Локальная информация о факторах риска, а также прогностическая оценка риска прогрессирования в диабет и регресса в НГ важны для планирования профилактических мер СД2. Учитывая, что лишь 15% исследований в мире изучали естественное течение предиабета, приоритет следует отдавать продольным динамическим исследованиям, которые лучше фиксируют временную последовательность «фактор риска-исход» и служат прямым индикатором эффективности профилактических вмешательств [16, p.6].

Таким образом, в мировой и отечественной литературе представлено множество поперечных, одномоментных исследований, посвященных изучению распространенности предиабета, однако продольные работы, исследующие его прогрессирование и возможность регресса, остаются немногочисленными. Продольные исследования, направленные на оценку естественного течения предиабета, частоты его прогрессирования и регрессии, а также определение его предикторов в Казахстане до настоящего времени не проводились. Изучение факторов, повышающих риск перехода в предиабет, а также факторов, способствующих его регрессу в НГ, приобретает особую актуальность на фоне растущей распространенности предиабета и СД2. Вместе с тем использование только показателя гликемии натощак не позволяет отразить истинную

распространенность предиабета, что подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований для восполнения этого пробела.

Цель исследования

Выявить независимые предикторы развития предиабета и изучить его естественное течение у жителей Туркестанской области на основе 5-летнего наблюдения с учетом социально-демографических, поведенческих и клинико-антропометрических факторов.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ распространенности предиабета и сахарного диабета 2 типа с изучением структуры фенотипов предиабета и связанных с ними факторов риска у жителей Туркестанской области на основе данных 5-летнего проспективного наблюдения.

2. Выявить независимые клинико-антропометрические и лабораторные предикторы развития предиабета с изучением его кумулятивной инцидентности у лиц с исходной нормогликемией.

3. Определить клинические маркеры, ассоциированные с естественным регрессом предиабета в нормогликемию с оценкой частоты кумулятивной реверсии у лиц с исходным предиабетом.

4. Усовершенствовать и предложить дополнения к существующему диагностическому алгоритму предиабета с учетом полученных результатов исследования.

Предмет исследования

Предметом исследования является динамика гликемических состояний, а также факторы, определяющие развитие предиабета у лиц с исходно различным статусом углеводного обмена.

Объект исследования

Объектом исследования является взрослое население Туркестанской области, обследованное в ходе двух волн когортного исследования, проведенных в 2012-2014 и 2018-2020 гг.

Научная новизна исследования

1. Впервые на региональном уровне представлена оценка 5-летней динамики предиабета, определенного на основе совместного использования показателей гликемии натощак и уровня глюкозы через 2-часа после ОГТТ.

2. Впервые проведено клинико-патогенетическое фенотипирование предиабета в региональной популяции и выявлены социально-демографические, поведенческие и клинико-антропометрические особенности его подтипов, а также проведена этническая валидация индекса WHTR и обосновано его пороговое значение >0,58 как критерия высокого риска предиабета.

3. Впервые рассчитаны показатели кумулятивной инцидентности и реверсии предиабета, а также идентифицированы независимые факторы, определяющие вектор метаболического сдвига в сторону нормогликемии.

4. Научно обоснованы и разработаны дополнения к диагностическому алгоритму предиабета, позволяющие оптимизировать и повысить эффективность выявления предиабета на уровне первичного звена здравоохранения.

Теоретическая значимость исследования

Полученные результаты исследования расширяют научные представления о закономерностях естественного течения предиабета, обосновывая его двунаправленный характер (прогрессирование и регресс) и фенотипическую гетерогенность. Раскрыта прогностическая ценность интегральных и биохимических маркеров (WHtR, TyG-индекс, сывороточный креатинин) в оценке риска трансформации углеводного обмена, что углубляет теоретические основы стратификации метаболических нарушений и понимание патогенеза предиабета.

Практическая значимость исследования

1. Обоснован алгоритм дифференцированного подхода к диагностике предиабета. Совместное использование гликемии натощак и ОГТТ позволяет не только определить гипергликемию, но и идентифицировать конкретный клинико-метаболический фенотип пациента, что важно для определения индивидуального прогноза.

2. Обоснована целесообразность использование WHtR как более чувствительного клинического предиктора абдоминального ожирения (АО) по сравнению с измерением окружности талии (ОТ) и индекса массы тела (ИМТ). Универсальный порог WHtR ≥0,50 прост в интерпретации и не зависит от пола что делает его удобным для применения в рутинной практике первичной медико-санитарной помощи.

3. Предложено использование уровня сывороточного креатинина в качестве доступного альтернативного маркера мышечной массы вместо скелетно-мышечного индекса, определение которого ограничено в рутинной практике. Низкие значения креатинина относительно референсных могут свидетельствовать о снижении мышечной массы, что следует учитывать как фактор риска предиабета.

4. Предложены клинические критерии отбора пациентов для проведения ОГТТ, включающие показатели гликемии натощак в пограничном диапазоне, WHtR ≥0,5, уровень сывороточного креатинина ниже референсных значений. Это позволяет повысить выявляемость НТГ и сочетанных форм предиабета.

5. При мониторинге факторов риска и лабораторных показателей, наряду с оценкой поведенческих факторов, ИМТ, ОТ, липидного профиля и уровня гликированного гемоглобина (в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения предиабета №139 от 3 июня 2021 г.), предложено дополнительно учитывать значение WHtR (целевое значение < 0,50) и интегрального TyG-индекса (целевое значение < 8,5). Достижение целевых значений WHtR и TyG-индекса позволяет снизить вероятность прогрессирования предиабета и способствовать его регрессии в НГ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. За 5-летний период наблюдения в исследуемой когорте отмечено существенное увеличение распространенности предиабета и СД2, сопровождавшееся смещением структуры предиабета от изолированных к сочетанным нарушениям углеводного обмена. Предиабет был ассоциирован с более старшим возрастом, более низким уровнем образования, неблагоприятными антропометрическими характеристиками и показателями АО, сниженной мышечной силой, низкой приверженностью средиземноморской диете (MedDietScore), умеренным уровнем стресса, повышенными значениями артериального давления (АД), а также неблагоприятным липидным профилем и более низкими уровнями сывороточного креатинина. НТГ-ассоциированный подтип предиабета отличался более выраженными метаболическими нарушениями по сравнению с НГН.

2. 5-летняя кумулятивная инцидентность предиабета у лиц с исходной НГ составила 28%, при этом независимыми предикторами его развития являлись возраст старше 40 лет, показатели АО (WHtR и площадь висцерально-абдоминальной ткани), а также уровень гликемии по данным ОГТТ (≥6,2 ммоль/л).

3. Регресс предиабета чаще наблюдается при НГН по сравнению с НТГ-ассоциированным подтипом, при этом независимыми факторами, ассоциированными с регрессом, являлись женский пол, возраст младше 60 лет, низкий уровень стресса, более благоприятный липидный профиль и более высокая приверженность средиземноморской диете.

4. Использование WHtR является более чувствительным инструментом верификации АО по сравнению с изолированным измерением ОТ и ИМТ, а сочетание уровня сывороточного креатинина с оценкой мышечной силы позволяет выявлять лиц с вероятным снижением мышечной массы и повышенным риском предиабета.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр «Специальные клинические дисциплины» и «Пропедевтика внутренних болезней» МКТУ имени Х.А.Ясави (Туркестан, Казахстан). Полученные результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение на базе Туркестанской городской поликлиники, клинико-диагностического центра имени Х.А.Ясави, Кентауской городской поликлиники, а также ТОО Медцентра-Кентау.

Апробация диссертации

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на следующих научных мероприятиях: конференции «V Global Science and Innovations 2019: Central Asia» (Астана, март, 2019 г.); «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», организованной Южно-Казахстанской медицинской академией и Фондом Назарбаева, в режиме видеоконференцсвязи (Шымкент, 10-11 декабря,

2020 г.); «Страховая медицина. Наука. Образование» (Нур-Султан, 21-22 декабря, 2020 г.); конгрессе «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения», организованном Российским кардиологическим обществом (Санкт-Петербург, 21-23 октября, 2021 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 работ, из них 1 статья – в журнале, входящем в международную базу данных Scopus (Diabetes mellitus, ISSN 2072-0351, CiteScore – 1.7, процентиль по общей медицине – 33, 2022 г.), 4 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК, 4 публикации в сборниках материалов зарубежных конференций и 1 публикация в других изданиях, 1 свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права (№66675 от 26 января 2026 г.).

Личный вклад диссертанта в обобщение результатов научной работы, рекомендуемой к защите

Диссертант участвовала на всех этапах работы, самостоятельно провела анализ литературных данных по теме исследования, сбор данных, создание базы данных, обработку и анализ полученных данных, интерпретацию результатов, написание и оформление рукописи диссертации. Разработка практических рекомендации проводилась совместно с научными консультантами.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 174 страницах компьютерного текста, состоит из введения, основной части, заключения и списка использованных источников. Диссертационная работа иллюстрирована 41 таблицами, 10 рисунками и 3 схемами, а также дополнена 9 таблицами, вынесенными в приложения. Список использованной литературы включает 181 источников.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Предиабет, определение, диагностические критерии и патофизиологические механизмы

По оценкам International Diabetes Federation (IDF), в 2024 году СД2 являлся причиной примерно 3,4 млн смертей во всем мире – это примерно один летальный исход каждые 9 секунд [3, p.1]. На долю СД2 приходилось 10,7% глобальной смертности от всех причин, что выше суммарной смертности от ряда инфекционных заболеваний [17, p.49]. По данным доклада Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) «Global report on diabetes» не только диагностированный СД2, но и уровень глюкозы выше оптимального, но ниже диабетического порога, т.е. предиабет, тоже является основной причиной смертности. Если СД2 оказался причиной 1,5 млн смертельных исходов в 2012 году, то предиабет был причиной дополнительных 2,2 млн смертей [18, p.24].

Предиабет развивается на фоне дисрегуляции углеводного обмена, обусловленной инсулинорезистентностью (ИР) и дисфункцией бета-клеток островков поджелудочной железы. На начальных этапах ИР компенсируется гиперсекрецией инсулина, что позволяет поддерживать нормогликемию (НГ), однако по мере истощения компенсаторной функции бета-клеток, уровень глюкозы в крови повышается, что приводит к развитию предиабета. Предиабет включает НГН, НТГ которые могут встречаться изолированно или в сочетании. При НГН нарушается поддержание нормального уровня глюкозы крови натощак (ГКН), что в первую очередь связано с усиленным выходом глюкозы из печени при печеночной ИР. В свою очередь, НТГ связана преимущественно с периферической, мышечной ИР и дисфункцией бета-клеток, при котором имеет место нарушение секреции инсулина в ответ на глюкозную нагрузку [19, p.4].

Состояние предиабета выявляют по уровню ГКН, через 2 часа после ОГТТ или по уровню HbA1c. По данным ВОЗ критериями предиабета являются:

- НГН – если концентрация глюкозы венозной крови натощак находится в диапазоне 6,1-6,9 ммоль/л, или
- НТГ – если концентрация глюкозы крови находится между 7,8-11,1 ммоль/л через 2 часа после ОГТТ. American Diabetes Federation (ADA) наряду с указанными тестами, использует уровень HbA1c в диапазоне 5,7-6,4% в качестве критерия предиабета, что соответствует наличию НГН или НТГ [14].

Поддержание уровня глюкозы в оптимально узком диапазоне достигается путем взаимодействия нескольких сложных механизмов. Это происходит благодаря балансу всасывания и эндогенного продуцирования глюкозы в организме, что поддерживает постоянный нормальный уровень глюкозы в крови. Среди тканей которые участвуют в поддержании

гомеостаза глюкозы ключевую роль играют печень, скелетная и жировая ткань, почки и мозг. После поступления в организм углеводной пищи примерно 33% глюкозы утилизируется печенью, еще 33% - скелетными мышцами и жировой тканью, а оставшаяся часть - мозговой тканью, почками и эритроцитами. ИР этих тканей, особенно печени и скелетных мышц, на которые приходится значительная доля утилизации глюкозы, является основным фактором нарушения гомеостаза, приводящего к гипергликемии [20, p.24].

Гомеостаз глюкозы обеспечивается слаженным действием гормонов поджелудочной железы – инсулина и глюкагона. Поддержание относительно постоянного уровня глюкозы в крови имеет важное значение для организма. При снижении поступления питательных веществ, после нескольких часов голодания, под воздействием глюкагона печень выделяет глюкозу в кровь (печеночная выработка глюкозы - ПВГ), регулируя два основных метаболических пути ее образования - гликогенолиз и глюконеогенез. После приема пищи циркулирующая глюкоза распределяется в мозг, мышечную и жировую ткань, а также в печень. После ночного голода, когда экзогенное поступление глюкозы прекращено, организм получает ее главным образом из гликогенолиза - высвобождения глюкозы из гликогена или из глюконеогенеза- синтеза глюкозы из предшественников неуглеводного происхождения (пируват, лактат, глицерин и аминокислоты). Низкие уровни глюкозы распознаются α-клетками поджелудочной железы и мозговым слоем надпочечников, которые секретируют соответственно глюкагон и катехоламины. Повышение концентрации этих гормонов в крови способствует ПВГ в состоянии голодания и во время физических нагрузок. Запасы гликогена в печени ограничены и значительно истощаются после ночного голодания, следовательно, глюконеогенез становится преобладающим источником образования глюкозы при длительном голодании. После приема пищи повышение глюкозы распознается бета-клетками поджелудочной железы, которые секретируют инсулин, тогда как секреция глюкагона подавляется. Увеличение циркулирующего инсулина сильно подавляет ПВГ и способствует накоплению энергии за счет усиления гликогенеза и липогенеза [20, p.25].

При достаточном поступлении питательных веществ после еды концентрация глюкозы в крови повышается. Эффект высокой глюкозы на печень является двойственным. Во-первых, гипергликемия непосредственно усиливает захват глюкозы печенью и ее депонирование в виде гликогена. Во-вторых, гипергликемия стимулирует секрецию инсулина бета-клетками, что подавляет ПВГ. Инсулин может подавлять выход глюкозы печенью, косвенно, воздействуя на внепеченочные ткани. В поджелудочной железе секреция инсулина из бета-клеток подавляет секрецию глюкагона α-клетками, главным образом путем изменения мембранного потенциала α-клеток. Другой косвенный механизм,

посредством которого инсулин подавляет ПВГ, заключается в снижении потока глюконеогенных субстратов, образуемых жировой тканью и мышцами. Ингибирование протеолиза инсулином снижает поступление аминокислот из мышцы, что приводит к снижению глюконеогенных субстратов. В жировой ткани инсулин подавляет высвобождение субстрата глюконеогенеза - глицерина и неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Поступление НЭЖК в печень усиливает окисление жирных кислот и образование АТФ, НАДФ и ацетил-СоА, которые способствуют глюконеогенезу, активируя пируваткарбоксилазу. Показано, что уменьшение потока НЭЖК в печень является основным механизмом косвенного контроля над ПВГ инсулином. Производство глюкозы печенью также контролируется катехоламинами, выделяемыми мозговым веществом надпочечников. Кроме того, скелетная мышца и жировая ткань – основные ткани инсулин-опосредованной утилизации глюкозы, поэтому способность этих тканей увеличивать ее захват в ответ на инсулин важна для поддержания НГ [20, p.26-29; 21, p.35].

Поскольку ПВГ тонко регулируется инсулином и глюкагоном, любое смещение этого баланса быстро отражается на уровнях глюкозы в разные фазы – натощак и после еды. При ИР печени прежде всего нарушается подавление продукции глюкозы, тогда как при снижении периферической чувствительности страдает утилизация глюкозы после приема пищи. Нарушение регуляции уровня глюкозы приводит к ее повышению натощак или после еды. Повышение глюкозы натощак (НГН) отражает печеночную ИР, при которой инсулин не подавляет печеночную продукцию глюкозы. Постпрандиальная гипергликемия (НТГ), напротив, связана с нарушением периферической утилизации. Поэтому НГН и НТГ имеют разные патофизиологические пути гипергликемии. Основные механизмы НГН - усиленный глюконеогенез из-за избытка субстратов из жировой ткани (СЖК, глицерин), печеночная ИР, препятствующая подавлению выхода глюкозы, гиперсекреция глюкагона, активирующая глюконеогенез и гликогенолиз. Эти процессы характерны для ранних стадий СД2, особенно при ожирении, когда липидное накопление и воспаление в печени и жировой ткани поддерживают ИР [22, p.1912].

НТГ характеризуется повышением уровня глюкозы после приема пищи, при этом гликемия натощак обычно нормальная или пограничная, что отражает сочетание печеночной и мышечной ИР. Кроме того, для НТГ типичен дефект секреции инсулина поджелудочной железой. Если НГН ассоциирована преимущественно с печеночной ИР, то НТГ – с периферической, мышечной ИР, поскольку постпрандиальная утилизация глюкозы в основном приходится на скелетные мышцы [23, p.2].

НТГ впервые была выделена как диагностическая категория в 1979 г. и затем закреплена рекомендациями ВОЗ 1980-1985 гг. как «промежуточная стадия» между нормальной толерантностью к глюкозе и СД2. При возникновении ИР бета-клетки повышают секрецию инсулина

для поддержания НГ, поэтому гиперинсулинемия является ее характерным признаком. Если бета-клетки не компенсируют ИР, толерантность к глюкозе нарушается, и со временем НТГ может прогрессировать в СД2. Таким образом, НТГ – это преимущественно постпрандиальная гипергликемия вследствие недостаточной инсулиновой реакции на глюкозную нагрузку на фоне мышечной ИР [24, p.1208]. Это означает, что дисфункция бета-клеток развивается уже на предиабетической стадии. В исследованиях с использованием различных показателей функции бета-клеток показано, что у лиц с предиабетом наблюдается снижение интегральных функции бета-клеток на 70-80%. Это наблюдение подтверждается результатами аутопсий, свидетельствующими об уменьшении объема бета-клеток на 40-60% [23, p.3,4]. Таким образом, как НГН, так и НТГ сопровождаются ИР, однако ее преимущественная локализация различается – печеночная ИР характерна для НГН, при этом чувствительность мышечной ткани к инсулину близка к нормальной. При НТГ главным органом ИР являются скелетные мышцы, при минимальных изменениях печеночной чувствительности. Это подтверждается тем, что общая утилизация глюкозы в организме последовательно снижается при переходе от НГ к НГН, НТГ и СД2. Дисфункция бета-клеток выявляется как у людей с изолированной НГН, так и с изолированной НТГ. У людей с НГН снижена ранняя фаза инсулиновой секреции во время ОГТТ, в то время как вторая фаза относительно не нарушается, а при НТГ имеется дефект как ранней, так и поздней фазы секреции инсулина [25, p.2].

С 1999 г. ВОЗ рекомендует измерение уровня глюкозы натощак и через 2 часа после ОГТТ в качестве золотых стандартов диагностики диабета и предиабета. Позже ADA и ВОЗ также рекомендовали использовать HbA1c в качестве метода диагностики диабета. ADA отмечает, что каждый из трех тестов одинаково пригоден для скрининга и диагностики предиабета, однако применение только одного теста может приводить к недовыявлению из-за различий в патофизиологических механизмах, лежащих в основе НГН и НТГ. Несколько исследований, опубликованных после заявления ADA 2010 г., поставили под сомнение достаточность значений HbA1c для диагностики предиабета. HbA1c имеет ряд преимуществ, но на него влияют зависящие от пациента и независимые факторы, часть из которых изучена недостаточно. Следовательно, изолированное определение HbA1c без ОГТТ может приводить к пропуску случаев предиабета и диабета [26, p.35-41; 27, p.3787].

В рекомендациях ADA 2010 г. гликированный гемоглобин был предложен не только как скрининговый тест, а при повышении его уровня в диапазоне 5,7-6,4% предложили трактовать его результаты как диагностический критерий предиабета. HbA1c является косвенным маркером гликемии, отражающий средний уровень глюкозы за 2–3 месяца, в зависимости от длительности жизни эритроцитов, поэтому на HbA1c

влияют такие негликемические факторы, как состояние эритроцитов, гемоглобинопатии, лекарства, возраст, этническая принадлежность). Среди преимуществ HbA1c можно отметить выполнение его без предварительного голодания, меньшая вариабельность, стандартизованность и связь с риском будущего диабета. После внедрения рекомендаций по гликированному гемоглобину отмечали случаи расхождений, пациенты с HbA1c 5,7–6,4% при повторной проверке по гликемии натощак, ОГТТ имели нормальные значения. В подтверждение к этому, эпидемиологические данные показывают, что гликемия натощак, ОГТТ и HbA1c выявляют не идентичные группы лиц [28,p.36]. Эти данные согласуются с результатами других исследований. Так, Mi-Ra Oh и соавторы сообщают, что у 8,4% исследуемых с повышенным HbA1c уровни глюкозы после ОГТТ были в норме [25, p.5]. Хотя HbA1c отражает средний уровень глюкозы за последние 2-3 месяца, он может не фиксировать кратковременные и постпрандиальные пики и, следовательно, не позволяет дифференцировать патофизиологические подтипы предиабета. На величину HbA1c частично влияют генетические и негликемические факторы, поэтому он является ограниченным маркером среднего уровня гликемии. Наличие НГН и НТГ идентифицирует группы с различными нарушениями метаболизма глюкозы, а их сочетание указывает на более выраженное нарушение гомеостаза глюкозы [29, p. 298].

Важно отметить, что HbA1c может быть недостаточно чувствительным биомаркером для ранней дисгликемии. Так, анализ данных US NHANES III за 2005–2006 гг. показал, что пороговое значение HbA1c $\geq$ 6,5% выявляет на треть меньше случаев недиагностированного диабета, чем гликемия натощак $\geq$ 7,0 ммоль/л. Хотя диапазон HbA1c от 5,7% до 6,4% одобрен ADA для диагностики предиабета, его прогностическая способность уступает результатам 2-х часовой гликемии по ОГТТ [30, p. 490]. Согласованность результатов HbA1c и ОГТТ в диагностике дисгликемии является невысокой. Хотя HbA1c предложен как ценный диагностический тест, скрининг только по HbA1c может пропустить гипергликемию, поэтому лиц с высоким риском предиабета необходимо направить на ОГТТ [31, p.414].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о значительных расхождениях между различными критериями диагностики НУО. Несмотря на широкое внедрение HbA1c как простого и стандартизированного маркера, его чувствительность в выявлении ранней дисгликемии ограничена, особенно на фоне этнических и физиологических вариаций. Совокупность исследований подтверждает, что конкордантность HbA1c с ОГТТ остается низкой, а использование только этого показателя приводит к недовыявлению лиц с НТГ. Поэтому для раннего выявления предиабета и диабета целесообразно комбинировать методы, включая измерение глюкозы натощак, проведение ОГТТ и оценку HbA1c, это

особенно важно, поскольку распространенность предиабета существенно варьирует в зависимости от выбранного диагностического критерия.

1.2 Распространенность предиабета в зависимости от диагностических критериев

Резолюция Организации Объединенных Наций (ООН) под названием «Будущее, которого мы хотим» признала диабет приоритетным заболеванием среди неинфекционных заболеваний (НИЗ) и обозначила его как глобальную проблему устойчивого развития. В связи с растущим бременем диабета во всем мире он включен в Глобальный план действий ВОЗ по НИЗ. В рамках повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 года цель 3.4 предусматривает сокращение на одну треть преждевременной смертности от основных НИЗ, включая диабет [32, p.46].

СД занимает седьмое место среди НИЗ, являющихся ведущими причинами смерти. Выраженный рост его распространенности создает тревожную эпидемиологическую тенденцию во всем мире [31, p.413,414]. Поскольку заболеваемость СД2 продолжает расти и все чаще поражает людей разных возрастов, для разработки эффективных вмешательств необходимы достоверные и сопоставимые оценки распространенности СД2 и предиабета в конкретных группах населения [33, p.2]. Оценки за 2021 г. показывают возраст-зависимый рост распространенности СД2, аналогичная тенденция прогнозируется к 2045 г. Самые низкие значения частоты встречаемости отмечаются у взрослых 20–24 лет, тогда как среди 75–79 летних распространенность составила 24,0% в 2021 г., а к 2045 г. ожидается увеличение до 24,7%. Старение населения приведет к увеличению доли больных СД2 в возрастной группе ≥ 60 лет [34, p.47].

Глобальная распространенность диабета среди взрослых по оценкам IDF, в 2021 г. составила 10,5%, при этом среди мужчин – 10,8%, а среди женщин – 10,2% [34, p.48]. Резкий рост распространенности СД2 наблюдается во многих странах как в городских, так и в сельских районах. Для разработки, мониторинга и оценки стратегий профилактики и лечения требуются достоверные и сопоставимые глобальные, региональные оценки и прогнозы распространенности СД. Эти подходы соотносятся с целями Глобального плана действий по НИЗ и Целями устойчивого развития [34, p.49]. Распространенность предиабета варьирует между странами и зависит от применяемого диагностического критерия. В одних исследованиях для диагностики использовали гликемию натощак, в других – ОГТТ или HbA1c, в третьих – их сочетание. По данным ряда работ, HbA1c выявляет меньшую долю случаев предиабета, чем гликемия натощак, при этом отмечается минимальное соответствие между подтипами НГН, НТГ и повышенным HbA1c, что указывает на зависимость оценок распространенности от выбранного метода диагностики предиабета [35, p.2,4,5]. Несмотря на большое число исследований оценки распространенности диабета, предиабета существенно расходятся между работами, отсутствуют надежные и

сопоставимые данные, позволяющие прослеживать долгосрочные тенденции [31, p.43]. По оценкам IDF, распространенность предиабета, в частности НТГ, составляет 10,6%, причем около половины случаев встречаются среди лиц моложе 50 лет. При этом частота встречаемости НТГ увеличивается с возрастом и к 2045 г. ожидается (таблица 1), что она возрастет у молодых и пожилых пациентов и слегка снизится среди взрослых среднего возраста [34, p.55]. В Англии распространенность предиабета определенный по гликированному гемоглобину достигала до 35%, а в Испании сообщалось, что частота встречаемости изолированной НГН составляет 3,4%, изолированной НТГ -2,9% а сочетанный случай - 2,2%. В США по данным CDC около 38% взрослых имеют предиабет диагностированный по уровню глюкозы натощак и гликированного гемоглобина [36, стр.178].

Понимание эпидемиологии и естественного течения предиабета является приоритетом здравоохранения, поскольку это состояние может быть предотвратимым. Наряду с регрессом предиабета важное значение имеет то, что предиабет у 70% в конечном итоге трансформируется в диабет при ежегодной частоте прогрессирования 5–10%, и одновременно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [36, стр.178; 37, p.1173].

Таблица 1 - Оценка общего количества взрослых (20–79 лет) с НТГ и НГН в 2021, 2030 и 2045 гг.

	2021	**2030**	**2045**
Общая популяция в мире, млрд	7,9	8,6	9,5
Из них взрослые, млрд (20-79 лет)	5,1	5,7	6,4
НТГ			
распространенность, %	10,6	11,0	11,4
количество лиц с НТГ, млн	541,0	622,7	730,3
НГН			
Распространенность, %	6,2	6,5	6,9
количество лиц с НТГ	319,0	369,7	440,8
Примечание - адаптировано из [34, p.55]			

Понимание масштабов распространенности и факторов риска предиабета имеет ключевое значение для сдерживания глобальной эпидемии СД2 [38, p.6]. Значительной проблемой остается отсутствие четких рекомендаций, в каких случаях один диагностический тест будет предпочтительнее другого. Большинство эпидемиологических исследований и программ скрининга СД2, предиабета опираются на определение глюкозы крови натощак. Хотя определение уровня глюкозы крови натощак является относительно простым и недорогим по сравнению с ОГТТ, использование только гликемии натощак приводит к тому, что

НТГ остается невыявленной у значительной доли пациентов, что, в конечном счете, занижает оценку истинной распространенности предиабета [39, p.46].

Таким образом, распространнность предиабета существенно зависит от изолированного или сочетанного использования диагностических тестов. Разные тесты выявляют патогенетически неоднородные группы и имеют лишь умеренное совпадение между собой, следовательно, часть людей будет классифицироваться как имеющие предиабет по одному тесту, но не будет попадать под критерии предиабета по другому тесту. Поскольку HbA1c, гликемия натощак и ОГТТ признаны рекомендуемыми тестами для диагностики предиабета, на практике возможен сдвиг в сторону преимущественного использования HbA1c из-за простоты его выполнения. Рекомендации ADA о включении HbA1c как диагностического критерия существенно влияют на оценку частоты встречаемости предиабета. Так, в исследовании Justin B. Echouffo-Tcheugui и соавт. показано, что использование только HbA1c может добавить 8,9 млн людей к категории предиабета среди тех, у кого нормальные значения глюкозы натощак, и одновременно реклассифицировать 37,6 млн как не имеющих предиабет по HbA1c при наличии предиабета по гликемии натощак. Использование порогов HbA1c для предиабета выбрано из-за его высокой специфичности, при применении только HbA1c будет классифицировано меньше людей как имеющих предиабет. ВОЗ также одобрила HbA1c ≥6,5% в качестве диагностического критерия диабета, оговаривая, что значения <6,5% не исключают диабет, установленный гликемическими тестами. Отмечено, что уровни HbA1c различаются между расовыми и этническими группами при сопоставимой гипергликемии [6, p.2286-2293].

ADA рекомендовала использовать HbA1c наряду с определением уровня глюкозы натощак для диагностики СД. По мере расширения доступности этого теста ожидается его более широкое применение. Однако имеются данные, что анемия может влиять на результаты HbA1c. В частности, железодефицитная анемия способна вызывать ложное повышение уровня HbA1c, что приводит к переоценке распространенности диабета и предиабета. Учитывая высокую распространенность анемии, необходимо с осторожностью использовать HbA1c в качестве единственного диагностического теста гипергликемии [40, p.15]. Крупные исследования в Китае, использовавшие все три гликемических теста показали, что распространенность предиабета по любому из трех тестов варьирует от 36% до 50,1%. В анализе NHANES 2015–2016 гг. распространенность предиабета среди лиц ≥20 лет варьировала от 4,3% до 43,5%. При одновременном выполнении всех трех критериев распространенность составила 2,5%, тогда как по принципу любой из трех – 51,3%. Эти данные подчеркивают сложность получения единой наилучшей оценки бремени предиабета на популяционном уровне.

Комбинированные определения, основанные на повышении HbA1c и/или глюкозы натощак и/или по ОГТТ, широко применяются в эпидемиологических отчетах, однако их трудно перенести в рутинную клиническую диагностику. В результате сохраняется несоответствие между тем, как предиабет определяется в клинической практике, и тем, как оценивается его распространенность в эпидемиологических исследованиях [6, p.2292].

Проблема высокой распространенности диабета и предиабета актуальна и для Казахстана. По данным рутинной статистики, возраст-стандартизованная распространенность СД (по гликемии натощак) в Казахстане оценивается в 13,2%, что выше по сравнению с Европой (8,3%) и Российской Федерацией (9,0%) [41, p.8]. Исследования, проведенные в Казахстане по распространенности диабета и предиабета, основаны на различных диагностических критериях и дают разные результаты. В работе Базарбековой Р.Б. и др. сообщается, что распространенность СД и предиабета по гликемии натощак (критерии ВОЗ) составляет 39% и 7,9% соответственно [42, стр.27]. Другое крупное эпидемиологическое исследование NOMAD показывает, что распространенность СД2 и предиабета по HbA1c составляет 8,2% и 38,2% соответственно [43, p.47,49]. Результаты исследований «Диаскрин» и NOMAD существенно различаются, что может быть связано с использованием разных диагностических критериев и методов. Аналогичное исследование проведено в России, где в качестве диагностического теста применялся HbA1c, распространенность СД2 и предиабета составила 5,4% и 19,3%, что значительно ниже, чем в исследовании NOMAD [44, стр.110]. В таблице 2 представлена распространенность предиабета и СД2 в зависимости от используемого диагностического теста.

Таблица 2 - Распространенность СД2 и предиабета по различным диагностическим критериям (данные международных эпидемиологических исследований).

№	Исследование	крит-ерий предиа-бета	диагности-ческий тест	страна	стандартизованная по возрасту распространенность					
					СД2 %			предиабет %		
					общая	муж.	жен.	общая	муж.	жен.
1	the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort [45]	АДА	HbA_{1c} 5.7% - 6.4%	США	5,7	38,9		57,5	44,1	
2	The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [46]	АДА	гликемия натощак	США	12,7			13,8		
3	Diabetes Prevention Programme [47]	ВОЗ	HbA_{1c} 6,0% - 6,4%	США	5,2	8,7	6,5	10,7	10,5	10,8
4	Shamima Akter и др.[48]	ВОЗ	гликемия натощак	Бангладеш	9,7	9,3	10,4	22,4	22,4	22,5
5	Rui Wang и др.[49]	ВОЗ	гликемия натощак, ОГТТ	Китай	9,1			19,8		
6	Limin Wang и др.[50]	АДА	гликемия натощак, ОГТТ, HbA_{1c}	Китай	10,9	11,7	10,2	35,7	36,4	35,0
7	Yongze Li и др. [51]	АДА	гликемия натощак, ОГТТ, HbA_{1c}	Китай	12,8	13,7	11,8	35,2	37	33,4

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
8	Sohail Akhtar и др.[37]	ВОЗ	гликемия натощак, ОГТТ, HbA_{1c}	Пакистан	9,5			21,4		
9	That Thanh Ton и др.[52]	АДА	гликемия натощак, ОГТТ	Вьетнам	11,4	15,1	10,3	52,9	53,4	52,8
10	Siddardha G. Chandrupatla и др.[53]	ВОЗ	гликемия натощак	Индия	6,6	7,6	5,7	5,6	5,7	5,4
11	Abdullah Alkandari и др. [54]	ВОЗ	гликемия натощак, HbA_{1c}	Кувейт		26,0	20,9		18,9	19,4
12	Jin Suk Ra [55]	АДА	гликемия натощак, HbA_{1c}	Корея					40,9	34,4
13	Seyed Jalal Hashemi и др.[56]	АДА	гликемия натощак	Иран				25,7	20,9	24,6
14	Faraja S Chiwanga и др.[57]	ВОЗ	гликемия натощак	Танзания, Уганда	10,1	9,7	10,3	13,8		
15	Abebaw Worede и др.[58]	АДА	гликемия натощак	Эфиопия	2,3	2,0	0,3	12,0	5,9	6,1
16	Dedov I и др. (исследование NATION) [59]	АДА	HbA_{1c}	Россия	5,4	4,7	6,1	19,3		
17	Sanam Hariri и др.[60]	АДА	натощак	Иран	15,3	15,3	15,3	30,8	32,0	30,2

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
18	Valery E Madsen Beau De Rochars и др.[61]	АДА	HbA_{1c}	Доминиканская Республика	8,6	10,8	14,2	20,4	20,6	21,2
19	Eilane Souza Marques Dos Santos и др.[62]	АДА	HbA_{1c}	Англия	9,6			48,6		
20	Eilane Souza Marques Dos Santos и др.[62]	АДА	HbA_{1c}	Бразилия	20,0			33,0		
21	Sohail Akhtar и др.[37]	ВОЗ	гликемия натощак, ОГТТ, HbA_{1c}	Бангладеш	7,8			10,1	11,1	11,7
22	Azizul Hasan Aamir и др.[63]	АДА	HbA_{1c}	Пакистан	16,9			10,9		
23	Victor T Adekanmbi и др.[64]	ВОЗ	гликемия натощак	Намибия (Африка)	5,1	5,5	4,9	6,8	6,3	7,2
		АДА			5,1	5,5	4,9	20,1	18,7	21,0
24	Ali Naseribafrouei и др.[65]	АДА	HbA_{1c}	Норвегия	9,4	10,8	8,6	38,6	37,9	36,4
25	Mireia Falguera и др.[66]	ВОЗ, АДА	гликемия натощак, HbA_{1c}	Испания	3,4			39,3		
			изолирован-ная НГН					7,2		

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
			изолированное повышение HbA_{1c}					22,8		
			НГН/ HbA_{1c}					9,3		
26	Anwar Mohammad и др.[67]	АДА	гликемия натощак, ОГТТ, HbA_{1c}	Кувейт	9,9			61,6		
			гликемия натощак		6,9	7,2	6,7	47,9	44,1	51,6
			ОГТТ		11,0	12,4	9,1	36,8	39,3	33,3
			HbA_{1c}		4,9	6,3	3,6	31,0	33,4	28,8
27	Shugang Li и др.[68]	ВОЗ	гликемия натощак	Китай (этнические казахи)	5,9	7,4	4,9	10,0	12,2	8,6
28	Binur Orazumbekova и др. [14]	ВОЗ	гликемия натощак	Казахстан	8,0	6,4	3,6	1,9	1,2	2,1
29	Дедов И.И. и др.[44]	АДА	HbA_{1c}	Россия	5,4	4,7	6,1	19,3		
30	Alieva A.V. и др.[69]	ВОЗ	гликемия натощак/ ОГТТ	Узбекистан	7,9	8,7	7,5			

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
			гликемия натощак					1,4	0,5	1,8
			ОГТТ					4,4	2,6	5,3
31	Barbara Matthys и др.[70]	ВОЗ	гликемия натощак/ОГТТ	Таджикистан	21,2					
			НТГ					5,1		
			НГН					4,3		
32	Frederiek Mantingh и др.[71]	ВОЗ	гликемия натощак	Киргизия	8,8	71	10,5	4,5	4,3	4,7
33	Токтарова Н.Н. и др. [43]	АДА	HbA_{1c}	Казахстан	8,2	7,3	8,9	38,2		
				Алматинский регион	9,3					
				Акмолинский регион	7,6					
				Южно-Казахстанский регион	7,0					
				Карагандинский регион	8,3					
34	Базарбекова Р.Б. и др. [42]	ВОЗ	гликемия натощак	Казахстан	39			7,9		
35	Adil Supiyev и др. [41]	ВОЗ	гликемия натощак	Казахстан	12,5	12,8	12,3			

В Казахстане в 2019 году завершена реализация Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016–2019 годы, меры которой способствовали улучшению ключевых медико-демографических показателей. Отмечено стабильное снижение преждевременной смертности по большинству ведущих причин, за исключением других нарушений нервной системы (рост на 327,2%), сахарного диабета (рост на 155,4%), хронических болезней нижних дыхательных путей (рост на 78,8%) и болезней печени (рост на 9%). Заболеваемость населения в 2020 г. по СД в Казахстане имеет тенденцию к снижению по сравнению с 2019 г. Наибольшая заболеваемость на 100 000 человек зарегистрирована в Павлодарской и Северо-Казахстанской областях. В Туркестанской области заболеваемость диабетом составила 194,5 на 100 000 человек. Если по Казахстану заболеваемость диабетом среди лиц ≥18 лет показала 365,8 на 100 000 человек, то в Туркестанской области данный показатель составил 334,7 на 100 000 человек (таблица 3) [72].

Таблица 3 - Заболеваемость населения (число заболеваний, зарегистрированных впервые в жизни, на 100 000 человек соответствующего населения).

	Сахарный диабет					
	всего		**из них женщины**		**≥18 лет**	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Казахстан	**251,0**	**210,3**	**289,2**	**238,2**	**365,8**	**308,1**
Акмолинская	277,9	218,4	356,1	258,1	378,5	296,6
Актюбинская	193,7	169,6	203,7	158,6	281,9	248,3
Алматинская	236,6	179,5	308,3	209,8	359,8	275,2
Атырауская	231,7	179,1	249,2	192,5	364,8	283,2
З.Казахстанская	223,3	171,3	240,2	188,5	315,7	240,7
Жамбылская	180,6	165,4	207,2	193,3	286,1	261,8
Карагандинская	292,9	251,6	359,7	311,5	394,6	343,2
Костанайская	300,9	246,5	362,3	297,6	389,2	317,7
Кызылординская	211,3	254,9	236,1	313,9	334,8	403,2
Мангыстауская	246,2	141,7	225,3	163,9	400,0	230,4
Павлодарская	376,1	278,7	469,9	367,2	504,7	377,4
С.Казахстанская	371,6	302,8	466,4	358,0	487,0	396,6
Туркестанская	**194,5**	**167,7**	**210,5**	**152,1**	**334,7**	**290,2**
В.Казахстанская	352,8	288,6	399,6	330,0	472,8	388,7
г.Нур-Султан	205,4	155,0	194,1	155,9	296,6	227,7
г.Алматы	224,7	207,8	247,2	228,9	295,8	276,5
г.Шымкент	267,1	269,1	300,9	290,7	421,5	424,3
Примечание - адаптировано из [72]						

В 2020 г. снижение первичной заболеваемости СД по стране, в том числе в Туркестанской области, на фоне роста смертности от СД в период пандемии COVID-19 логично обусловлено не реальным снижением риска, а падением выявляемости, в этих условиях люди реже обращались в поликлиники, сокращались профосмотры и скрининг, задерживалась постановка диагноза. Часть новых случаев проявлялась уже тяжелой декомпенсацией, осложнениями и летальными исходами, не успев попасть в регистр как впервые выявленные. Выявленные расхождения между снижением регистрируемой заболеваемости и ростом смертности от СД в 2020 году следует рассматривать как отражение недоучета новых случаев и ухудшения контроля заболевания, а не как реальное улучшение эпидемиологической ситуации. Для корректной оценки тенденций заболеваемости и смертности необходим анализ постпандемийных данных и учет последствий снижения обращаемости, что особенно важно при интерпретации динамики хронических НИЗ, включая СД.

Таким образом, имеющиеся данные как мировой литературы, так и по Казахстану широко варьируют и местами противоречивы. В доступных отечественных источниках не имеются исследования, в которых для оценки распространенности предиабета одновременно применялись гликемия натощак и ОГТТ, поэтому сведения о его частоте в Казахстане остаются спорными, поскольку критерии предиабета на основе гликемии натощак, ОГТТ и HbA1c выявляют разные по патофизиологии группы пациентов. Все это подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований по предиабету в Казахстане с целью определения реальных масштабов распространенности НУО и разработки эффективных профилактических мер по снижению риска развития СД.

1.3 Предикторы развития предиабета у лиц нормогликемией

Предиабет ассоциирован с клинически значимыми последствиями и ранними метаболическими изменениями. Он повышает риск развития СД2, сердечно-сосудистых событий, а также микро- и макрососудистых осложнений, которые могут возникать уже на этапе предиабета. Накоплены данные, что поражение органов-мишеней, характерное для диабета, начинается еще в стадии предиабета. В крупных когортных исследованиях у лиц НГН+НТГ риск общей смертности был на 50–60 % выше по сравнению с НГ. Среди пациентов с предиабетом периферическая нейропатия отмечается у 11–25 %, распространенность диабетической ретинопатии достигает 5,67 %. С практической точки зрения важное значение имеет своевременная верификация факторов риска предиабета и целенаправленная коррекция с целью предотвращения манифестации СД2. Своевременные изменения образа жизни и целевые вмешательства могут повысить вероятность регресса в НГ и снижают риск дальнейшего прогрессирования [73, p.2673,2680].

Переход от НГ в предиабет представляет собой ранний этап естественного течения НУО, при котором профилактические вмешательства могут быть эффективными. При предиабете начинают формироваться начальные клинические признаки ИР, дисфункции β-клеток и метаболические нарушения, при сохранении нормальных лабораторных показателей гликемии. В отличие от исследований, посвященных прогрессированию предиабета в СД2, проспективных наблюдений за лицами с исходно нормальной гликемией существенно меньше, хотя именно эта группа представляет ключевое звено первичной профилактики СД2. По данным крупных когортных исследований, риск развития предиабета у лиц с НГ зависит от совокупного влияния демографических, антропометрических, метаболических и поведенческих факторов, а также наследственной предрасположенности и особенностей образа жизни [74]. Выявление предикторов развития предиабета у лиц с НГ важно для стратификации риска и раннего профилактического вмешательства. Когортные исследования показывают, что нормальные показатели биохимических параметров и ведение здорового образа жизни у лиц с исходной НГ ассоциированы с меньшим риском предиабета, а простые маркеры ИР помогают идентифицировать группу повышенного риска задолго до клинических нарушений [75, p.2].

Ключевыми социально-демографическими факторами, рассматриваемые во многих исследованиях являются – возраст и пол участников исследования. Возраст часто выступает независимым предиктором развития предиабета, поскольку с возрастом происходит снижение функции поджелудочной железы с нарастанием ИР. Различия в гормональном фоне, детерминирующие особенности распределения жировой ткани и чувствительность к инсулину, а также гендерные особенности физической активности могут модифицировать риск развития предиабета у мужчин и женщин. Эти основные положения обуславливают повышенный риск развития предиабета у мужчин по сравнению с женщинами [73, p.2675].

Поведенческие факторы значительно влияют на риск развития предиабета. Курение усиливает ИР и воспаление, ухудшая контроль глюкозы и повышая вероятность перехода от НГ в предиабет. Курение устойчиво связано с повышенным риском предиабета, у курильщиков вероятность предиабета выше даже после учета смешивающих факторов, а сочетание курения с АО еще больше увеличивает риск предиабета. В проспективных наблюдениях у лиц НГ отказ от курения, употребления алкоголя, улучшение физической активности, адекватный сон и контроль массы тела ассоциировались меньшим риском предиабета [76, 346; 77, p.6].

Ожирение является ключевым модифицируемым фактором риска развития предиабета. Чем выше избыточная масса тела и абдоминальная жировая ткань, тем сильнее степень ИР, липотоксичность, что снижает

резерв β-клеток и ускоряет переход от НГ в предиабет. Риск нарастает дозозависимо, уже при избыточном весе доля лиц с предиабетом больше по сравнению с людьми с нормальными значениями ИМТ [78, p.7]. Ожирение приводит к инфильтрации жировой ткани макрофагами и тканевой гипоксии, формируя слабовыраженное хроническое воспаление. В ответ повышается секреция провоспалительных медиаторов, что нарушает чувствительность тканей к инсулину. ИР в печени и скелетных мышцах тесно связана с избытком жировой массы. Хроническое переедание и гиподинамия способствуют накоплению липотоксичных метаболитов, которые инициируют эктопическое отложение жира в неадипоцитарных тканях (печени, скелетных мышцах, поджелудочной железе) [79, p.3]. Ожирение – ведущая причина ИР, которая возникает уже на ранних этапах и поначалу компенсируется гиперинсулинемией. ИР обусловлена не только избытком общей жировой массы, но и ее распределением: наряду с общим ожирением ключевую роль играет внутрибрюшной (висцеральный) жир. Показано, что избирательное накопление висцеральной жировой ткани, косвенно оцениваемое по увеличенной ОТ, существенно повышает риск ИР. Современные методы визуализации позволяют детально оценивать жировые депо, но дороги и сопряжены с лучевой нагрузкой. Простые антропометрические показатели - ИМТ и ОТ - не требуют затрат и доступны в повседневной практике [80, p.25].

Общее ожирение, оцениваемое по ИМТ, признано фактором риска развития гипергликемии. Однако ИМТ имеет существенные ограничения, он не различает доли мышечной и жировой массы и чувствителен к возрасту, полу и этническим особенностям, кроме того, по ИМТ невозможно судить о распределении жира. Между тем именно АО вносит наибольший вклад в ИР, поэтому для оценки распределения жировой ткани используют ОТ как показатель АО [81, p.360].

Исследования показали, что ИМТ, ОТ, WHtR и WHR имеют различную прогностическую ценность в выявлении предиабета и диабета в разных популяциях. В исследовании A. G. Woldegebriel и соавт. показано, что у женщин наиболее точным антропометрическим предиктором предиабета и диабета является ОТ, тогда как у мужчин – соотношения ОТ/рост (WHtR) и ОТ/ОБ (WHR) [82, p.6,7]. В иранском исследовании прогностические способности ИМТ и ОТ оказались сопоставимыми у мужчин и женщин, однако пороговые значения, оптимальные для прогнозирования, отличались по полу [81, p.365].

В другом исследовании ИМТ не был связан с риском развития диабета, тогда как, антропометрические показатели с ОТ как в изолированном виде, так и в отношениях к росту (WHtR) и к окружности бедер (WHR) демонстрировали наилучшую способность различать СД2 в разных расово-гендерных группах [83, p.296]. Вместе с тем, в литературе

представлены данные о превосходстве ОТ как предиктора СД, в то время как ИМТ и WHR характеризуются меньшей информативностью [84, p.23].

Висцеральная, а в меньшей степени и подкожная абдоминальная жировая ткань – гормонально активные депо, ассоциированные с развитием НУО, метаболического синдрома (МС) и других кардиометаболических нарушений. Ключевые механизмы включают избыточный выброс свободных жирных кислот и провоспалительных цитокинов в портальную циркуляцию, что усиливает ИР и метаболический стресс. В практической работе для оценки АО применяют антропометрические маркеры висцеральной и подкожной жировой ткани. Антропометрические измерения применяются в клинической практике как экономически эффективные инструменты скрининга, обеспечивая объективную стратификацию метаболического риска [83, p.301].

Ожирение и ИР нередко сочетаются с характерным для МС липидными изменениями, повышением триглицеридов (ТГ), снижением ХС-ЛПВП. ИР ассоциируется с ростом концентрации мелких частиц ЛПНП, уменьшением доли крупных ЛПНП, снижением среднего размера ЛПНП, уменьшением размера и доли крупных ЛПВП, а также увеличением крупных ЛПОНП. В исследовании Sheela N Magge даже при минимальных отклонениях гликемии у подростков с предиабетом формировался более атерогенный профиль липопротеинов по сравнению со сверстниками с НГ [85, p.883].

ИР является ключевым звеном на пути от НГ в предиабет. Золотым стандартом ее измерения остается гиперинсулинемический эугликемический зажим, но для массовых обследований он практически неприменим, поэтому были предложены более простые и недорогие ее маркеры. Оценка HOMA-IR и другие индексы на основе инсулина натощак трудозатратны, дороги и требуют квалифицированного персонала. В последние годы возрос интерес к TyG-индексу, который превосходит другие маркеры ИР в выявлении ИР. Ряд исследований показал выраженную положительную связь TyG-индекса как с предиабетом, так и с СД2, что указывает на его потенциал как надежного предиктора. Вместе с тем работ, оценивающих связь TyG-индекса с развитием предиабета недостаточны [86, p.2; 88, p.2].

В исследовании из Китая TyG-индекс был тесно связан с конверсией предиабета в НГ при уровне 8,88. Показано, что повышенный TyG-индекс тесно ассоциирован с риском предиабета: при увеличении TyG на 1 стандартное отклонение вероятность перехода к предиабету возрастает примерно на 38%. Механизм, объясняющий связь TyG-индекса с регрессом в НГ, до конца не ясен, однако ключевая роль принадлежит ИР. Авторы исходили из гипотезы, что влияние TyG-индекса на возврат в НГ опосредуется ИР. TyG-индекс является сильным маркером ИР, который объединяет ТГ и глюкозу натощак. ТГ расщепляются до глицерина и свободных жирных кислот (СЖК), избыток СЖК поступает из жировой

ткани в печень и мышцы, ухудшая инсулиновую чувствительность. ГиперТГ усиливает печеночный глюконеогенез и экспорт глюкозы, накопление ТГ в печени и мышцах нарушает метаболизм глюкозы. Дополнительно глюко- и липотоксичность повышают образование активных форм кислорода, вызывая оксидативный стресс и дисфункцию β-клеток, ослабление их антиоксидантной защиты ведет к нарастанию ИР. Длительная экспозиция СЖК и общего холестерина (ОХС) повреждает β-клетки и снижает индуцированную глюкозой секрецию инсулина [87, p.13].

В исследовании Health, Well-Being, and Aging Study распространенность предиабета составила 25,3%. После коррекции на конфаундинг факторы TyG-индекс оставался тесно связанным с наличием предиабета, при этом в многофакторной логистической регрессии шансы предиабета возрастали по квартилям TyG-индекса. По результатам ROC-анализа TyG-индекс продемонстрировал наибольшую площадь под кривой как у мужчин, так и у женщин, что подтверждает его высокую дискриминационную способность в сравнении с альтернативными показателями [88, p.17]. TyG-индекс является простым и информативным предиктором развития предиабета что основывает целесообразность широкого использование его в клинической оценки вероятности развития предиабета.

Ключевым патофизиологическим звеном, связывающим НГН с повышенным риском развития СД2, является выраженная печеночная ИР. При этом у значительной части пациентов с НГН одновременно выявляется НТГ, для которой характерен дефект как ранней, так и поздней фаз секреции инсулина [89, p.30]. У лиц с НГН средняя и высокая приверженность Средиземноморской диете ассоциировались со значимым снижением риска развития СД2, при высокой приверженности заболеваемость становилась сопоставимой с таковой у лиц с исходной НГ. В 10-летнем наблюдении ATTICA риск диабета был ниже на 49% и 62% при средней и высокой приверженности соответственно среди лиц без СД. Эти данные указывают, что защитный эффект средиземноморской диеты особенно выражен у лиц с предиабетом. Защитное действие средиземноморской диеты связывают с улучшением чувствительности к инсулину, уменьшением эндотелиальной дисфункции и воспаления, а также усилением антиоксидантной защиты [90, p.233].

Средиземноморская диета представляет собой не строгий рацион, а образ жизни. Она предполагает сезонную домашнюю готовку, преимущественно свежие блюда и использование оливкового масла первого отжима. Жители средиземноморского региона придерживаются этих правил на протяжении столетий. Концепция средиземноморской диеты - больше бобовых, овощей, фруктов, орехов, цельнозерновых продуктов и рыбы. В исследовании PREDIMED средиземноморская диета была связана с регрессом МС у 13,7% участников, кроме того, было

показано, что диета снижает риск развития СД2 на 52% [91, p.3]. В 10-летнем проспективном исследовании ATTICA Study (Греция, 2002–2012) продемонстрировано, что высокая приверженность Средиземноморской диете существенно снижает риск развития СД2 среди лиц без СД на исходе, включая подгруппу с предиабетом. Из 3042 участников за период наблюдения зарегистрировано 191 новых событий СД2 (12,9%), при этом средняя и высокая степень соблюдения диеты снижали риск заболевания на 49% и 62% соответственно. Наибольший защитный эффект наблюдался у лиц с АО. Положительное влияние диеты объяснялось улучшением чувствительности к инсулину, снижением воспалительных и окислительных процессов, а также высокой долей цельнозерновых, бобовых и фруктов в рационе [92, p.77,79]. F Violi и соавторы сообщают, что употребление оливкого масла холодного отжима улучшает постпрандиальный уровень глюкозы, снижает уровень ЛПНП, эффект, которой объясняют антиатеросклеротическим действием средиземноморской диеты [93, p.5].

СД2 и предиабет тесно связаны с избыточным весом и ожирением, однако для азиатских популяций характерна эпидемия диабета с более ранним началом, при сопоставимом ИМТ у азиатов выше доля жировой ткани и ниже доля скелетной мышечной массы, что может объяснять высокий риск гипергликемии без ожирения. Скелетные мышцы являются главным органом инсулин-опосредованной утилизации глюкозы, уменьшение мышечной массы сокращает мишени для инсулина, ведет к гипергликемии и ИР. Инструментальные методы оценки мышечной массы дороги, трудны для больших выборок и не измеряют мышечную массу напрямую, а ИМТ не различает жировую и мышечную массу. На этом фоне сывороточный креатинин - дешевый и доступный маркер, коррелирующий с мышечной массой (при стабильной функции почек). Ряд исследований связывает низкую концентрацию сывороточного креатинина, отражающую дефицит мышечной массы, с повышенным риском развития СД2 и предиабета. Однако большинство данных работ ограничено выборками лиц пожилого возраста, несмотря на то, что физиологическая потеря мышечной ткани инициируется уже после 30 лет. Кроме того, в существующих публикациях редко учитывается фактор алиментарного статуса. Наряду с этим, хотя, ранее сообщалось, что низкая мышечная масса может быть связана с распространенностью СД 2, в литературе имеются ограниченные работы исследовавшие данную связь с предиабетом [94, p.227].

Таким образом, в литературе наиболее устойчивыми предикторами перехода из НГ в предиабет являются возраст, показатели избыточного веса и АО, а также атерогенные липидные индексы. Наряду с этим, риск предиабета повышается при верхненормальном уровне 2-часовой гликемии по ОГТТ, наличии компонентов МС, семейного анамнеза СД2, вклад курения и алкоголя менее однонаправлен. Протективными

факторами выступает высокая приверженность средиземноморской диете. Совокупно данные подтверждают ключевую роль ожирения и липидных нарушений, что обосновывает практическую полезность простых антропометрических и липидных индексов для первичного скрининга предиабета. Крайне важно создать скрининговый инструмент, точно выявляющий лиц с недиагностированным предиабетом и высоким риском его развития, что усилит эффективность программ профилактики СД2. Начатые на стадии предиабета профилактические меры более результативны и экономически выгодны, чем вмешательства после манифестации диабета, поскольку позволяют отсрочить или предотвратить его прогрессирование.

1.4 Факторы ассоциированные с регрессом предиабета в нормогликемию.

В крупных эпидемиологических исследованиях показана реверсия предиабета в НГ в диапазоне от 20% до 50%, в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, географического региона, социально-экономического статуса и диагностических критериев предиабета. Так, популяционное исследование естественного течения диабета в Англии показало, что через 10 лет частота реверсии НГН в НГ колебалась от 55% до 80%. В нескольких исследованиях также сообщалось о снижении риска развития СД2 у лиц с предиабетом после изменения образа жизни или медикаментозного лечения, тем не менее возврат в НГ возможен и без вмешательства. В исследовании Программы профилактики диабета (DPP) сообщалось о частоте реверсии в НГ в пределах 19%. Аналогичные обсервационные исследования с более короткой продолжительностью (от 3 до 5 лет наблюдения) показали, что частота возврата в НГ составляет 25%. Причина возврата от предиабета в НГ требует дальнейшего изучения [95, p.8].

Глобализация и вестернизация за последние десятилетия привели к существенным изменениям социально-экономической среды и поведения, что сопровождается ростом НИЗ. Эти состояния обусловлены сочетанием факторов окружающей среды и генетической предрасположенности, дополнительно урбанизация и миграция способствуют изменению образа жизни [96, p.2].

Хотя факторы риска развития диабета хорошо изучены, гораздо меньше известно о факторах, влияющих на переход от предиабета в диабет и реверсию в нормальную регуляцию уровня глюкозы. Существует широкий спектр потенциальных факторов, включая генетическую предрасположенность, воздействие окружающей среды, уровень физической активности и метаболические нарушения, которые также могут быть предикторами развития предиабета так и регрессии в НГ [97, p.6]. В литературе приводятся факторы риска, повышающие риск

прогрессирования диабета, однако факторы, замедляющие или способствующие регрессии, остаются неизученными.

В исследовании DPPOS установлено, что у лиц, у которых не произошла регрессия предиабета в НГ, риск развития СД2 был на 31 % выше. У участников, которые хотя бы один раз достигали НГ в ходе DPP/DPPOS, заболеваемость СД2 была ниже на 56% по сравнению с теми, у кого регрессии не было. Кроме того, регресс ассоциировался с более благоприятным сердечно-сосудистым фенотипом при меньшем использовании антигипертензивных и липиднижающих препаратов [98, p.1812]. В работе Xiaoxue Liu показано, что регрессия предиабета в НГ сопровождалась примерно на 22% меньшим риском сердечно-сосудистых событий и на 18% меньшим риском смерти по сравнению с прогрессированием до СД2 [99, p.435].

Исследования показывают, что оптимизация образа жизни является эффективным положительным предиктором регрессии в НГ у лиц с предиабетом. Однако вклад этих вмешательств различается в зависимости от подтипа предиабета. Интервенционное исследование по физической активности показало, что частота регрессии в НГ выше у лиц с НГН, чем у пациентов с НТГ или сочетанными нарушениями. Кроме того установлено, что у людей с повышенным HbA1c вероятность возврата в НГ после соблюдения рекомендаций по физической активности ниже**.** Эта выраженная гетерогенность связи между оптимальным образом жизни и восстановлением нормальной регуляции гликемии в зависимости от типа предиабета может стать основой для разработки индивидуализированных стратегий профилактики у пациентов с предиабетом. В исследовании Carolina Giráldez-García вероятность возврата в НГ была почти в четыре раза выше у пациентов с изолированным повышением HbA1c и почти в пять раз выше у пациентов с изолированной НГН по сравнению с лицами, у которых были изменены оба показателя. Коррекция образа жизни существенно не изменяла связь между типом предиабета и регрессией в НГ, следовательно, выявленные межгрупповые различия не объясняются факторами образа жизни. Исходные характеристики, такие как возраст младше 50 лет, нормальная масса тела, отсутствие АО, регулярная физическая активность, приверженность средиземноморской диете и отсутствие АГ, были связаны с более высокой вероятностью восстановления нормальной регуляции глюкозы [100, p.8].

В исследовании Guo V.Y.W. et al. (2016) разработана и валидирована номограмма для прогнозирования регрессии НГН в НГ. В ходе наблюдения в среднем через 6,1 месяца около 15 % участников восстановили нормальный уровень глюкозы по данным ГКН и 2-часового ОГТТ. В модель были включены простые клинические предикторы – отсутствие АО и АГ, умеренно высокий уровень физической активности и более низкая исходная гликемия натощак. Номограмма продемонстрировала удовлетворительную прогностическую точность

(AUC = 0,705) и хорошую калибровку (Hosmer–Lemeshow p = 0,840), что делает ее потенциально полезным инструментом для клинического прогнозирования регрессии предиабета [101, p.404].

Ожирение является ключевым фактором риска предиабета и диабета, однако его роль в регрессе предиабета в НГ остается неясной. В когортном исследовании KORA F4 снижение ИМТ и ОТ (а не их исходные значения) способствовало регрессу предиабета в нормальную толерантность к глюкозе у пожилых взрослых в Германии [102]. В китайской когорте показано, что WHtR являются более информативным антропометрическим индексом для прогноза риска диабета. В исследовании, проведенном в Китае, проанализирована связь шести индексов ожирения и их связь с регрессом предиабета в НГ у взрослых китайцев ≥45 лет за 4 года наблюдения. Низкие исходные значения WHtR и снижение TyG-индекса были независимо связаны с более высокой вероятностью регресса. [103, p.6]. Это обусловлено тем, что ИМТ и ОТ имеют определенные методологические ограничения: если ИМТ характеризует степень общего ожирения, а ОТ – наличие АО, то оба этих показателя не учитывают рост пациента. В качестве альтернатив применяются маркеры АО - WHtR, WHR и др., которые чаще демонстрируют более сильные связи с метаболическими нарушениями, чем ИМТ и ОТ.

Сообщается, что ежегодно примерно 5–10% лиц с предиабетом прогрессируют до диабета, и точно такая же доля возвращается в НГ. В исследовании из Ирана, в 3-летнем наблюдении регресс в НГ составлял 32–42%, тогда как прогрессирование в диабет - 15–19%. Как утверждают некоторые исследования, частота регресса в НГ встречается чаще, чем прогрессирование в диабет. Женский пол был одним из факторов, влияющих на увеличение шансов возвращения к нормальной гликемии [104, p.1868]. По данным систематического обзора 47 исследований, доля регрессии варьирует от 33% до 59% при сроке наблюдения 1–5 лет [105]. В популяционном когортном исследовании с 10-летним наблюдением отметили сопоставимые доли переходов - около 40% как для прогрессии предиабета в диабет, так и для регрессии в НГ. Результаты данного исследования указывают, что факторы регресса предиабета в НГ отличаются от предикторов прогрессирования в диабет. Регресс ассоциировался с возрастом, полом, уровнем образования и комбинированным статусом НГН+НТГ. Прогрессирование предсказывали ИМТ, семейный анамнез СД2 и комбинированный показатель НГН+НТГ. При этом НГН+НТГ был обратно связан с вероятностью регресса и положительно - с риском развития диабета [106].

Клинические исследования показали, что регресс предиабета в НГ ассоциируется со снижением вероятности последующего развития диабета и риска ССЗ. ИР и дефекты β-клеток являются ключевыми факторами прогрессирования от НГ в предиабет и СД2. Таким образом, регресс предиабета в НГ наблюдается нередко. Он ассоциирован с меньшим

последующим риском СД2 и сердечно-сосудистых событий. К модифицируемым факторам, повышающим шансы регресса, относятся снижение массы тела и АО, достаточная физическая активность, более высокая приверженность средиземноморской диете, оптимальная липидно-гликемическая картина, немодифицируемые факторы - более молодой возраст, женский пол в ряде когорт, более высокий уровень образования. Следовательно, скрининг предиабета и его факторов риска, а также достижение НГ у лиц с предиабетом имеют принципиальное значение в профилактике СД2.

Таким образом, обзор литературных данных показал, что распространенность предиабета остается высокой и неоднородной по типам НУО. У лиц с НГ риск развития предиабета определяется сочетанием немодифицируемых и модифицируемых факторов, в том числе АО, неблагоприятным липидным профилем, низкой приверженностью здоровому питанию. Регресс предиабета в НГ связан с более молодым возрастом, меньшей абдоминальной жировой тканью, лучшими гликемическими и липидными показателями и диетой, причем эффекты различаются по подтипам предиабета. Эти данные обосновывают необходимость фенотип-специфического подхода к скринингу и профилактике и поддерживают выбор ключевых предикторов для дальнейшего анализа в нашей когорте и разработки практического алгоритма стратификации риска.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Дизайн настоящей работы представляет собой наблюдательное аналитическое двухволновое проспективное когортное исследование, с повторным обследованием одной и той же выборки в Туркестанской области в две временные точки. Основу работы составили данные динамического наблюдения за исходной когортой, сформированной в период 2012-2014 гг. в рамках бюджетной программы 055 «Научная и/или научно-техническая деятельность» МОН РК, по приоритету: «Наука о жизни», по подприоритету: «Исследования в области медицины и продвижения здоровья» (номер государственной регистрации 0112РК00154, шифр Г-2012). В 2018-2020 гг. те же лица были вновь приглашены для участия в повторном обследовании с использованием сопоставимых методик исследования.

Первичное обследование участников проводилось в течение 3-летнего периода, а повторное между 2018 и 2020 гг., исходя из этого интервал наблюдения определяется не календарным годом обследования, а средним временем между двумя волнами наблюдения для каждого участника. Участники исследования обследовались в разные годы (2012, 2013 и 2014 гг.), и были вызваны на повторное обследование также не одновременно. В результате этого индивидуальный интервал между первичным и повторным визитом составлял от 4 до 8 лет, а медианное время наблюдения составило около 5 лет. Исходя из этого в данной работе использован термин 5-летняя динамика, что означает среднюю продолжительность наблюдения. Таким образом, работа представляет собой двухволновое когортное исследование, в ходе которого было выполнено два стандартизированных обследования одних и тех же участников со средним интервалом в 5 лет. Это позволяет не только сравнивать две независимые поперечные выборки, а проследить переходы участников между гликемическими состояниями во времени, рассчитать кумулятивный риск, отношения шансов, анализировать предикторы развития предиабета и регресса в нормогликемию.

Формирование исходной когорты в период 2012–2014 гг. осуществлялось методом активного скрининга, что исключало участие лиц на основе самообращения (добровольцев). Респонденты отбирались из регистра прикрепленного населения путем простой случайной выборки. Привлечение участников проводилось посредством телефонного обзвона и подворовых обходов, что обеспечило репрезентативность выборки и минимизировало риск систематической ошибки отбора. В ходе 5-летнего проспективного мониторинга была проведена работа по активному поиску участников исходной группы. Несмотря на естественные миграционные процессы, нам удалось обследовать 633 человека из 832. Идентификация и сбор данных велись по всему региону, что подтверждает популяционный

характер исследования. В период 2018–2020 гг. идентификация пациентов проводилась по всей Туркестанской области через региональные системы прикрепления населения. Это позволило включить в финальный анализ лиц, сменивших место жительства, что делает полученные результаты применимыми для всего региона в целом.

В первичном исследовании, проведенном в 2012-2014 гг. были обследованы 965 человек проживающих в разных населенных пунктах Туркестанской области – в городе Туркестан, Кентау, а также в близлежащих сельских населенных пунктах Орангай, Ынтымак, Казыгурт и др. В рамках первичного визита 27 человек отказались от участия, а 106 были исключены ввиду отсутствия данных по обмену глюкозы, таким образом, исходная когорта состояла из 832 участников. Повторное обследование было проведено в 2018-2020 гг., в котором участвовали 633 человек, что составило 76% от исходной когорты. Показатель выбывания участников (attrition rate) составил 23,9% (n=199).

Структура потерь для наблюдения среди 832 человек распределилась следующим образом (рисунок 1):

- умерли 27 человек
- сменили место жительства - 49
- не удалось установить контакт – 116
- отказались от повторного участия – 7.

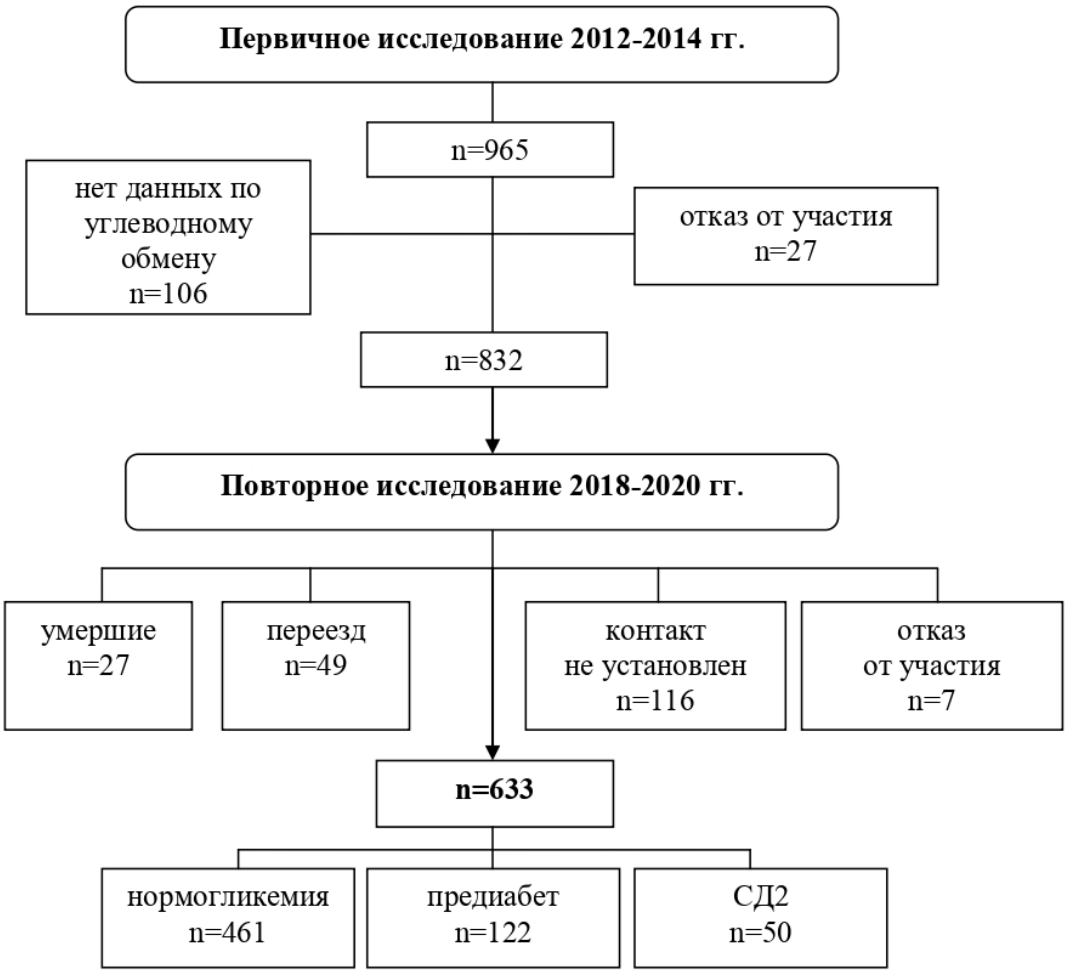


Рисунок 1. Формирование выборки исследования.

Основной конечной точкой данного исследования является развитие предиабета за период наблюдения. Поскольку этот показатель выражается в виде доли участников, для определения объема выборки использовалась формула оценки доли. Расчет необходимого объема выборки выполнялся по формуле $n=Z^2p(1-p)/h^2$, где:

$Z=1,96$ – квантиль стандартного нормального распределения (для 95% доверительного интервала);

$h=0,05$ – желаемая точность оценки (±5 процентных пунктов);

p – предполагаемая доля события.

Для обеспечения максимальной статистической мощности применен консервативный подход с использованием $p=0,50$, при котором значение произведения $p(1-p)$ максимально. Данный подход обеспечивает получение максимального расчетного объема выборки, который составляет 384 человека. Фактический объем выборки НГ превышает расчетное значение, что подтверждает достаточную точность оценки долей и рисков развития предиабета в рамках настоящего исследования.

Научно-исследовательская работа была выполнена в три этапа (рисунок 2). На первом этапе исследования проведена обработка и ревизия исходной базы данных первичного исследования. После проверки полноты и корректности показателей были исключены записи с отсутствующими данными по гликемическому обмену. На основе очищенной базы был сформирован актуальный список участников, включая их контактные данные и адреса проживания. Для обеспечения единого стандарта сбора информации была разработана и подготовлена, аналогичная исходной, карта обследования пациента на казахском и русском языках. Параллельно были проведены организационно-методические мероприятия – согласование условий проведения повторных анализов с лабораторией, подготовка необходимого инструментария и расходных материалов для антропометрических и клинических измерений. При поиске участников для повторного обследования связь устанавливалась посредством телефонных звонков и подворовых обходов по указанным адресам. Всем потенциальным участникам объяснялись цели повторного этапа, при согласии респондента назначались дата и время визита.

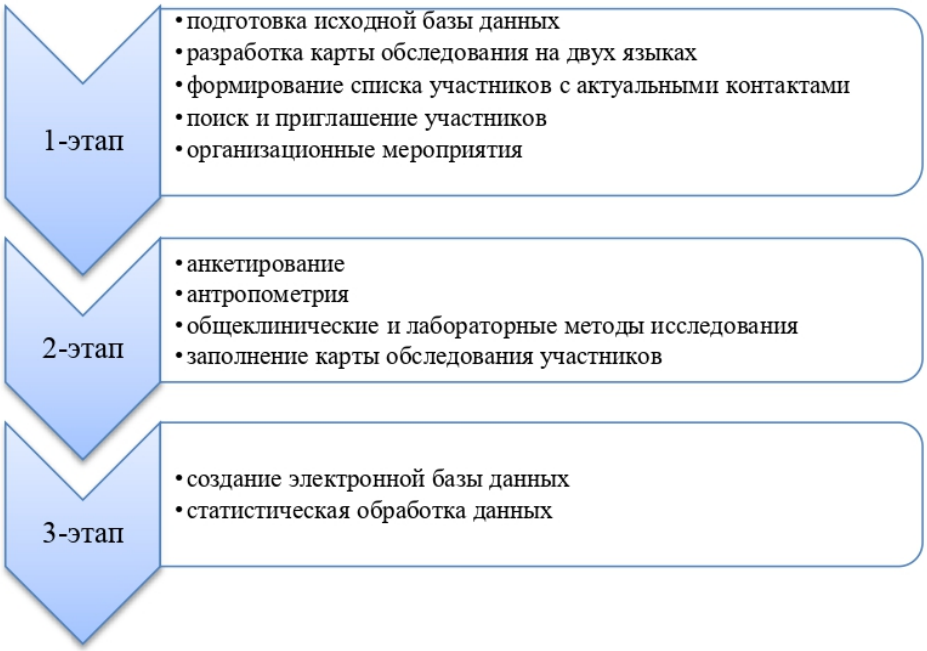


Рисунок 2. Этапы проведения исследования.

На втором этапе проводилось непосредственное обследование участников. Было выполнено анкетирование, заполнение карты обследования пациентов и сбор основной клинической информации, после которых проводились общеклинические и лабораторные исследования. Все полученные данные – результаты опроса, антропометрических измерений, клинических осмотров и лабораторных анализов вносились в карту обследования пациента.

На третьем этапе научно-исследовательской работы была сформирована электронная база данных на основе заполненных карт обследования. После первичной проверки правильности и полноты информации была проведена статистическая обработка данных, включающая описательные, сравнительные и многофакторные методы анализа.

Критериями включения в исследование явились: участие в первичном этапе, а также наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в повторном исследовании. Критериями исключения явились: острые состояния, хронические декомпенсированные заболевания (хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК, хроническая дыхательная недостаточность III степени, хроническая болезнь почек с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², хроническая печеночная недостаточность (согласно анамнестическим данным), беременность, прием сахароснижающих препаратов (для лиц с исходным предиабетом).

Этическое одобрение на проведение исследования было получено на заседании экспертной комиссии Международного казахско-турецкого университета имени Ходжи Ахмеда Ясави, г. Туркестан (протокол №47 от

13.11.2025 г.). Участники исследования были проинформированы о целях исследования и подписывали добровольное письменное информированное согласие.

Протокол исследования (2018-2021 гг.) был повторно рассмотрен и одобрен Локальным этическим комитетом, что гарантировало защиту прав и конфиденциальность данных участников в ходе исследования. Учитывая длительный перерыв между этапами, соблюдение стандартов Надлежащей клинической практики подразумевало повторное получение согласия. Перед включением в проспективный этап с каждым из участников была проведена разъяснительная беседа о целях и методах повторного осмотра. От всех лиц, продолживших участие в исследовании, было получено новое письменное добровольное информированное согласие. Соблюдалось право на отказ от участия на любом этапе, 7 человек воспользовались своим правом и отказались от участия на этапе повторного осмотра без объяснения причин, что было зафиксировано в протоколе.

На всех этапах хранения и анализа данных (2012–2021 гг.) соблюдалась полная деперсонализация участников, что соответствует этическим нормам работы с медицинскими базами данных.

2.2 Клиническая характеристика участников исследования

Из 832 участников, обследованных в первичном исследовании, 27,5% составляли лица мужского пола и 72,5% – женского. Средний возраст обследованных был 44±14 лет, наибольшая доля респондентов приходилась на возрастную категорию <40 лет (38,7%), далее следовали группы 40–49 лет (26,3%), 50–59 лет (23,7%) и ≥60 лет (11,3%).

67,6% участников имели высшее или незаконченное высшее образование, тогда как 32,4% – среднее или ниже среднего. Большинство респондентов состояли в браке (80,7%). Среди участников 89,7% не курили, а 67,1% не употребляли алкогольные напитки.

Частота избыточного веса и ожирения составляла 68%, а АО выявлялось у 73,3% участников. Полное описание исходной выборки нами было опубликовано ранее [13]. Общая характеристика показателей при первичном и повторном обследованиях представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Общая характеристика исследуемых по данным исходного и повторного исследований.

параметры		**2012-2014 гг.** n =832	**2012-2014 гг.** n =633	**2018-2020 гг.** n =633
пол	мужчины	27,5 (229)	30,3 (192)	29,9 (189)
	женщины	72,5 (603)	69,7 (441)	70,1 (444)
возраст	лет m±SD	44±14	44±12	51±12
	<40 лет	38,7 (322)	36,0 (228)	19,8 (125)
	40-49 лет	26,3 (219)	28,3 (179)	24,2 (153)
	50-59 лет	23,7 (197)	25,0 (158)	30,0 (190)
	≥60	11,3(94)	10,7 (68)	26,0 (165)

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
этническая принадлеж-ность	казахи	86,2 (717)	86,6 (548)	89,1 (564)
	другие	13,8 (115)	13,4 (85)	10,9 (69)
образование	высшее или незаконченное высшее	67,6 (555)	61,5 (389)	64,1 (406)
	среднее / ниже среднего	32,4 (266)	38,5 (244)	35,9 (227)
семейное положение	не состоит в браке	19,3 (160)	18,8 (119)	11,8 (75)
	состоит в браке	80,7 (667)	81,2 (514)	88,2 (558)
курение	не курит	89,7 (742)	87,7 (555)	91,9 (582)
	курит	10,3 (85)	12,3 (78)	8,1 (51)
употребление алкоголя	не употребляет	67,1 (558)	66,5 (421)	74,1 (469)
	употребляет	32,9 (274)	33,5 (212)	25,9 (164)
MedDietScore	балл m±SD	28±5,5	28±5,5	24±5,5
ИМТ	<25, % (n)	31,9 (266)	29,8 (189)	26,4 (167)
	25-29,9, % (n)	32,9 (274)	34,4 (218)	33,8 (214)
	≥30, % (n)	35,2 (292)	35,8 (226)	39,8 (252)
АГ	% (n)	29,1 (242)	38,2 (242)	47,7 (302)
ГХС	% (n)	29,3 (244)	29,4 (186)	34,1 (216)
гиперТГ	% (n)	17,0 (142)	16,1 (102)	25,0 (158)
TyG-индекс	Me, Q_1, Q_3	8,6 (8,4; 8,9)	8,6 (8,4;8,9)	9,0 (8,6; 9,3)
Примечание - адаптировано из [13, стр.37]. По уровню образования, семейному положению и курению для выборки 2012-2014 гг. использованы валидные наблюдения.				

В повторном исследовании участвовали 633 респондента. Средний возраст составил 51±12 года, доля женщин – 70,1%. Среди участников преобладала возрастная категория 50–59 лет (30,0%). Курящими были 8,1% респондентов, тогда как 25,9% употребляли алкогольные напитки. По показателю ИМТ наибольшая доля приходилась на избыточный вес.

Для оценки возможного влияния потерь при наблюдении проведен сравнительный анализ исходных характеристик выбывших участников (n=199) и завершивших исследование (n=633). Статистически значимых различий по полу, возрасту, ИМТ, уровню образования, семейному положению и этнической принадлежности выявлено не было ($p>0,05$ по всем параметрам) что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки отбора обусловленной потерями при наблюдении (таблица А.6 в приложении А).

За период наблюдения отмечалось естественное старение когорты, при повторном обследовании участники стали значительно старше, при этом доля женщин оставалась стабильно высокой. Несмотря на уменьшение доли курящих и употребляющих алкоголь, наблюдалось ухудшение метаболических показателей, увеличивалась доля лиц с ожирением, артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии (ГХС) и гипертриглицеридемии (гиперТГ). Одновременно снижался средний

балл MedDietScore, что свидетельствует о снижении приверженности к здоровому питанию. Экспозиция поведенческих факторов стала несколько благоприятнее, однако совокупность изменений отражает возрастное нарастание кардиометаболического риска в когорте.

2.3 Методы исследования

В ходе работы данные об участниках исследования собраны в карту обследования участника, которая содержала краткую информацию об исследовании, форму письменного добровольного информированного согласия и следующую информацию:

- паспортные данные;
- социально-демографические данные;
- анкетирование с использованием опросников по курению, употреблению алкоголя, физической активности, питанию, стрессу;
- общеклинические методы исследования;
- лабораторные методы исследования.

Карта обследования участника была разработана на двух языках (казахском и русском), что позволяло каждому респонденту выбрать наиболее удобный для него язык заполнения. Анкетирование проводилось в форме структурированного интервью, где исследователь задавал вопросы в фиксированной последовательности и заносил ответы участника. Перед заполнением каждого раздела участнику давались подробные разъяснения о том, каким образом необходимо отвечать на вопросы. Исследователь находился рядом с респондентом на протяжении всего процесса, обеспечивая поэтапное сопровождение и разъяснение непонятных пунктов. Такой подход позволил минимизировать количество пропусков, обеспечить единообразие понимания вопросов и повысить качество собираемых данных. На рисунке 3 представлены использованные в исследовании методы.

2.3.1. Анкетирование участников исследования

Карта обследования участника включала следующие блоки данных:

1. Паспортная часть: ФИО, контактные данные (адрес проживания, E-mail адрес, номер телефона) и дата рождения.
2. Социально-демографические показатели: пол, этническая принадлежность, уровень образования, семейное положение, род занятий и профессиональная деятельность.
3. Факторы риска и образ жизни:

3.1. Статус курения оценивался на основе опросника Fagesterom test [107, p.1119]. Участники классифицировались как «курящие» - при ежедневном или эпизодическом употреблении табака на момент обследования, «бывшие курильщики» - отказавшиеся от курения за 6 и более месяцев до начала исследования, и «некурящие» - лица, не курящие на регулярной основе. Для регрессионных моделей применяли бинарную

переменную, в описательных таблицах проценты рассчитывали по валидным наблюдениям, записи с пропусками по статусу курения исключались из соответствующих анализов.



Рисунок 3. Методы исследования примененные при повторном исследовании.

3.2. Употребление алкоголя оценивалось с помощью опросника AUDIT (ВОЗ) [108, p.41]. Участники классифицировались как «употребляющие алкогольные напитки» при любом употреблении алкоголя на момент исследования и «не употребляющие». В регрессионных моделях использовали бинарную переменную, в описательных таблицах приводили двухкатегориальную разбивку. Проценты рассчитывали по валидным наблюдениям, записи с пропущенными данными по этому пункту исключались из соответствующих анализов.

3.3. Физическая активность определялась по опроснику International physical activity questionnaire, short last 7 days self-administred format (IPAQ) [109]. Расчет производился с помощью стандартизированного алгоритма (MET-минуты), на осоновании которого респонденты распределялись по трем уровням физической активности: низкий, умеренный и высокий.

3.4.Психоэмоциональный статус: уровень стресса оценивался по шкале опросника Perceiving stress questionnaire (PSQ) [110]. Результаты интерпретировались как низкий, умеренный и значительный уровень стресса. Проценты рассчитывали по валидным наблюдениям, записи с пропусками исключались из соответствующих анализов.

3.5. Приверженность средиземноморской диете оценивали по опроснику MedDietScore (MDS) который состоит из 11 шкал, каждая из которых показывает определенную группу продуктов питания и частоту их употребления в месяц с присвоением определенного балла. Структура опросника включает:

- продукты редкого потребления: красное мясо и мясные изделия (рекомендуется ≤4-5 порций в месяц);
- продукты еженедельного потребления: рыба (4-5 порций в неделю), мясо птицы (3-4 порции в неделю), бобовые, маслины и орехи (3 порции в неделю) и яйца, картофель, сладости (3-4 порции в неделю);
- продукты ежедневного потребления: цельнозерновые злаки и макаронные изделия, овощи (1-2 порции в день), фрукты (6 порции в день), оливковое масло (подсолнечное масло) и молочные продукты (1-2 порции в день).

Расчет приверженности средиземноморской диете проводился по 11 шкалам согласно методике, разработанной D.B. Panagiotakos [111]. Согласно данной методике, частота потребления каждой группы продуктов ранжировалась по балльной шкале от 0 до 5. Для продуктов, составляющих основу средиземноморского рациона (неочищенные злаки, фрукты, овощи, бобовые, рыба, оливковое масло), использовалась прямая шкала: 0 баллов присваивалось при полном отсутствии продукта в рационе, 1 балл – при потреблении 1-4 раза в месяц, 2 балла – 5-8 раз в месяц, 3 балла – 9-12 раз в месяц, 4 балла – 13-18 раз в месяц и 5 баллов – при ежедневном или почти ежедневном (>18) потреблении. Для продуктов, потребление которых рекомендуется ограничивать (красное и переработанное мясо, молочные продукты с высоким содержанием жира), применялась обратная шкала: 5 баллов соответствовали полному отсутствию продукта в рационе, а 0 баллов – его ежедневному потреблению. Итоговый показатель приверженности варьировал в диапазоне от 0 до 55 баллов. Более высокие значения интерпретировались как высокая приверженность к MedDiet, в то время как низкие баллы указывали на низкую приверженность.

4. Анамнестические данные – сбор сведений о заболеваниях сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, пищеварительной системы, мочевыделительной системы, эндокринной системы, опорно-двигательной системы, нервной системы, половой системы – акушерский анамнез у женщин, наследственности - отягощенный семейный анамнез по СД у родственников первой и второй линий родства.

2.3.2. Общеклинические методы исследования

Антропометрические измерения включали определение роста, веса, ОТ и ОБ. Измерение роста проводилось с помощью стационарного медицинского ростомера с точностью до 0,5 см. Участники находились

в вертикальном положении без верхней одежды и обуви, пятки, ягодицы и лопатки соприкасались с вертикальной стойкой ростомера. Голова фиксировалась в плоскости Франкфурта - нижние границы орбит находятся в той же горизонтальной плоскости, что и наружное слуховое пространство. Измерение фиксировалось на задержке дыхания после глубокого вдоха. За итоговое значение принимался средний показатель трех последовательных измерений [112].

Массы тела определялась на калиброванных электронных весах с точностью до 0,1 кг. Перед процедурой участники снимали обувь, верхнюю одежду, удаляли тяжелые предметы из карманов. После включения дисплея весов для проверки работоспособности, при появлении 0,00 просили участников встать на весы. Участники исследования стояли в центре весов свободно опущеными по бокам руками. При этом, пациенты смотрели прямо и оставались неподвижными. После отображения фиксированного веса в результате трехкратного измерения, записывался средний результат [113]. На основании полученных данных рассчитывался ИМТ по формуле - вес (кг)/рост в $м^2$. По классификации ВОЗ (1995) ИМТ меньше чем 18,5 $кг/м^2$ принимался как дефицит массы тела, показатель 18,5-24,9 $кг/м^2$ как нормальная масса тела, 25,0-29,9 $кг/м^2$ как избыточная масса тела, 30,0-34,9 $кг/м^2$ - ожирение I степени, 35,0-39,9 $кг/м^2$ - ожирение II степени, более 40,0 $кг/м^2$ - ожирение III степени.

Измерение ОТ – проводилось стоя, нерастяжимой сантиметровой лентой с точностью до 0,1 см. Определение ОТ проводилось после нормального выдоха по середине между нижним ребром и верхней частью гребня подвздошной кости. По данным измерения ОТ определяли наличие АО по критерию IDF (2005), согласно которому ОТ больше 94 см у мужчин и 80 см у женщин принимался как АО [114].

Измерение ОБ проводилось также сантиметровой лентой, которое определялось с точностью до 0,1 см. Определение ОБ проводилось стоя на максимально выступающей части ягодичной области над большими вертелами. По данным ОТ и ОБ рассчитано соотношение окружности талии и бедер (WHR), при котором за норму принят критерий ВОЗ ≥0,90 см для мужчин и ≥0,85 см для женщин, а также соотношение ОТ к росту (WHtR) за норму которого принят порог ≥0,50 [115]. Площадь ВАЖТ и ПКЖТ рассчитывалась по формуле Bonora с использованием антропометрических параметров [116].

АД регистрировалось с помощью автоматического тонометра Omron M10-IT с соблюдением необходимых требований для правильной регистрации АД. После двух измерений с интервалом 5 минут определялось среднее АД. При АД равным или выше 140/90 мм. рт. ст., а также указание на прием антигипертензивных препаратов в анамнезе диагностировался АГ.

Измерение мышечной силы проводилось электронным динамометром CAMRY EH101. Для того, чтобы исследуемые могли

держать ручку динамометра удобно, размер рукоятки каждый раз настраивался. После регулировки динамометра просили пациентов встать, опустить руки вниз, проинструктировали, что руки не должны касаться тела или других предметов и сжать рукоятку динамометра в течение 5 с с максимальным усилием, выдыхая при сжатии. Мышечная сила измерялась три раза в каждой руке с интервалом 1 минута. В результате оценки шести измерений была принята средняя в качестве силы мышц кисти.

2.3.2 Биохимические методы исследования

Все лабораторные методы исследования проводились в клинико-диагностическом центре МКТУ имени Ахмеда Ясави. Забор проб крови проводился из локтевой вены после 8-12 ч. ночного голодания. Определены липидный спектр – ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, креатинин, гликированный гемоглобин. Определен уровень глюкозы натощак и после 2-часового ОГТТ, который проводился с использованием 75 г сухой безводной глюкозы среди участников без СД2 в анамнезе. После ночного голодания участники принимали 75 г раствора глюкозы, а уровень глюкозы в плазме измерялся через 0 и 120 минут.

Диагностика предиабета и СД 2 проводилась по классификации ВОЗ (1999), согласно которой, предиабетом признавался уровень глюкозы натощак 6,1-6,9 ммоль/л, после ОГТТ ≥7,8 и <11,1 ммоль/л. При уровне глюкозы натощак ≥7,0 ммоль/л, а также ≥ 11,1 ммоль/л после ОГТТ диагностировался СД 2.

Биохимические исследования показателей липидного обмена выполнялись стандартными энзиматическими методами на биохимическом анализаторе Cobas Integra-400 фирмы Roche (Германия). Результаты оценивали в ммоль/л. При повышении уровня ТГ ≥1,7 ммоль/л определялась гиперТГ. Гипо-α-ХС оценивалась как ХС ЛПВП меньше 1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин. ХС ЛПНП рассчитывали по Friedewald W.T. [117, p.499] как ХС ЛПНП=ОХС-(ТГ/2,2+ХС-ЛПВП), ХС-ЛПОНП по Rifkind B.M. [118, p.545] как ХС ЛПОНП=ТГ/2,2. При значении больше 3,3 ммоль/л диагностировалась гиперЛПНП.

TyG-индекс рассчитывали по формуле TyG = ln[ТГ (мг/дл) × глюкоза (мг/дл)]/2 [119]. Индекс ТГ/ХС-ЛПВП определяли как отношение ТГ к ХС-ЛПВП [120].

Уровень гликированного гемоглобина (n=360) определялся на базе аккредитованной лаборатории (InVivo) с использованием автоматического биохимического анализатора экспертного класса ARCHITECT c8000 (Abbott Laboratories, США), с использованием оригинальных реагентов производителя. Измерение выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, сертифицированным в соответствии с требованиями NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) и стандартизованным согласно протоколу DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

Уровень базального инсулина в плазме крови определялся (n=493) электрохемилюминесцентным методом (ECLIA) с использованием тест-систем Roche Diagnostics на автоматическом анализаторе Elecsys-2010 (Roche-Hitache, Германия-Япония) при соблюдении протоколов внутреннего и внешнего контроля качества. На основании полученных данных рассчитывался индекс ИР по формуле HOMA-IR = [глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕ / мл) / 22,5] [121].

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определялась расчетным методом на основании уровня сывороточного креатинина с применением международной формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Все лабораторные исследования (кроме HbA1c) как при первичном, так и при повторном исследовании проводились на базе КДЦ МКТУ имени Х.А. Ясави, имеющего государственную аккредитацию Национального центра аккредитации Республики Казахстан. Аналитическая надежность обеспечивалась использованием сертифицированных автоматизированных анализаторов, проведением внутреннего контроля качества с использованием сертифицированных контрольных материалов, а также калибровкой оборудования при смене реагентов в соответствии со стандартными лабораторными протоколами.

Информация о смерти была получена от членов семьи участников исследования, а также по данным информационного портала АИС поликлиника.

2.3.3 Статистические методы

Первичный сбор и систематизация данных осуществлялись в Microsoft Excel. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.26.0 (IBM Corp., NY, USA).

Анализ качественных признаков проводился с использованием χ^2 Пирсона. Для оценки динамики гликемического статуса в связанных выборках применялся критерий Мак-Немара.

Нормальность распределения количественных переменных проверялась с помощью описательной статистики, квантильных диаграмм, гистограмм и с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения количественных переменных данные представлялись в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении отличным от нормального количественные данные представлялись в виде медиана (Me) и межквартильного интервала (Q1;Q3). Для сравнения средних величин двух независимых групп при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, для зависимых групп – парный t-критерий. При сравнении трех и более групп использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA или дисперсионный анализ для повторных измерений.

Для оценки взаимосвязи между факторами риска и изучаемыми исходами применялся многофакторный логистический регрессионный анализ. В ходе построения моделей проводилась поправка на потенциальные конфаундинг-факторы. Ввод независимых переменных в модель осуществлялось методом форсированного ввода с формированием блоков предикторов. В зависимости от характера зависимой переменной и задач анализа использовались различные наборы конфаундинг-факторов, которые будут уточнены в соответствующих разделах результатов исследования. В качестве мер эффекта рассчитывались нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Качество прогностических моделей оценивалось по параметрам калибровки (тест Hosmer–Lemeshow) и дискриминации (ROC анализ с расчетом AUC и 95% ДИ). Оптимальный порог отсечения (cut-off) определялся по индексу Юдена. Для каждой модели рассчитывались показатели операционных характеристик: чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическая ценность положительного результата (PPV) и прогностическая ценность отрицательного результата (NPV). Для каждой модели получали предсказанную вероятность и формировали 2×2-таблицу на выбранном пороге (основной - по индексу Юдена, дополнительно – 0,50). Обозначения - TP - истинно-положительные, FP - ложно-положительные, TN - истинно-отрицательные, FN - ложно-отрицательные. Метрики рассчитывали по стандартным формулам:

- чувствительность (Se) = TP / (TP + FN)
- специфичность (Sp) = TN / (TN + FP)
- положительная прогностическая ценность (PPV) = TP / (TP + FP)
- отрицательная прогностическая ценность (NPV) = TN / (TN + FN)

Для оценки динамики накопления случаев предиабета во времени использовали методы анализа выживаемости, адаптированные для интервально-цензурированных данных. Поскольку в исследовании отсутствовали точные даты перехода участников из нормогликемии в предиабет (событие могло произойти в любой момент между первичным обследованием 2012–2014 гг. и повторным обследованием 2018–2020 гг.), применение классических методов Каплана–Мейера было методологически необоснованным. В связи с этим для расчета кумулятивного риска развития предиабета применен актуарный (интервальный) метод, который позволяет корректно анализировать данные с неизвестным точным временем наступления события. Период наблюдения был разделен на равные интервалы продолжительностью 12 месяцев, после чего в каждом интервале рассчитывались:

- число участников, находившихся под риском;
- число новых случаев предиабета;
- число выбывших (цензурированных) участников.

При вычислениях предполагалось равномерное распределение событий внутри каждого временного интервала, что соответствует стандартной методологии актуарного анализа. На основе этих данных строились кривые накопленного риска (life-table survival curves) для общей выборки и для стратифицированных групп (по возрасту, значимым антропометрическим и гликемическим предикторам).

Статистический анализ проспективных данных проводился в соответствии с принципами Per-Protocol анализа, предполагающего включение в итоговую выборку только тех участников, которые полностью завершили протокол исследования в обеих временных точках мониторинга (2012–2014 гг. и 2018–2021 гг.). Это позволило минимизировать риск недооценки накопленного риска и обеспечило достоверность полученных коэффициентов прогностических моделей (логистической регрессии и таблиц дожития). Исключение не явившихся на контрольное обследование, было обусловлено невозможностью верификации их гликемического статуса и, как следствие, отсутствием данных о времени наступления конечных точек (нормогликемии и предиабета). В связи с дискретным характером мониторинга данные рассматривались как интервально-цензурированные. При сравнительном анализе исходных характеристик лиц, завершивших и досрочно прекративших участие в исследовании, статистически значимых различий по ключевым антропометрическим и метаболическим показателям выявлено не было.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сравнительный анализ распространенности предиабета и СД2 с изучением структуры подтипов предиабета и связанных с ними факторов риска у жителей Туркестанской области на основе данных 5-летнего проспективного наблюдения

Средний срок наблюдения в исследовании составил 5,4±0,8 лет (мин-4; макс-8). На основе данных, полученных в результате проведенного в 2012-2014 гг. исследования в рамках бюджетной программы 055 «Научная и/или научно-техническая деятельность» МОН РК, было проведено повторное обследование в 2018-2020 гг. Из 965 лиц обследованных в 2012-2014 гг. 133 были исключены на этапе валидации данных. Среди оставшихся 832 участников был получен отклик от 633 участников (76,1%).

По данным первичного и повторного обследований проведен сравнительный анализ НУО, который представлен в таблице 5.

Таблица 5 - Распространенность НУО в 2012-2014 и 2018-2020 гг. в изучаемой выборке, проживающей в Туркестанской области.

нарушения углеводного обмена	**2012-2014 гг.** *n=633*		**2018-2020 гг.** *n=633*		абс. величины п.п.	отн. величины %	коэф. изменений раз
	% (n)	95% ДИ	*% (n)*	95% ДИ			
НГ	72,8 (461)	69,3-76,3	61,8 (391)	58,0-65,6	-11,0	- 15,1	0,85
Предиабет	**19,3 (122)**	16,2-22,4	**27,3 (173)**	23,9-30,8	+8,0	+41,5	1,41
СД 2 типа	7,9 (50)	5,8-10,0	10,9 (69)	8,5-13,3	+3,0	+38,0	1,38
впервые выявленный	50,0 (25)		27,5 (19)				
раннее известный	50,0 (25)		72,5 (50)				
Примечание - адаптировано из [122, стр.203]. абс.величина – абсолютная величина; п.п.-процентный пункт; отн.величина – относительная величина.							

При изучении распространенности НУО выявлено уменьшение доли лиц с НГ в изучаемой выборке. Если в исходном периоде 72,8% участников находились в состоянии НГ, то при повторном визите этот показатель составил 61,8%, что соответствует относительному снижению на 15,1%. Частота предиабета увеличилась с 19,3% до 27,3%, что соответствует относительному росту на 41,5% по сравнению с исходным уровнем. Доля участников с СД2 увеличилась с 7,9% до 10,9%, что соответствует относительному приросту на 38,0%. Наибольший темп прироста отмечается среди лиц с предиабетом, что указывает на расширение этой промежуточной категории в 5-летней динамике наблюдения. Эти данные свидетельствуют о существенном ухудшении показателей углеводного обмена в когорте и росте бремени предиабета и СД2 в течение 5-летнего периода наблюдения.

В таблице 5 приведены маргинальные доли, носящие дескриптивный характер. Статистическая оценка достоверности различий частотных показателей для данной таблицы не приводится, так как основной целью данного раздела является демонстрация динамических трендов распространенности нарушений в рамках одной и той же когорты при ее повторном обследовании.

Социально-демографические характеристики участников исследования в группе НГ и предиабета представлены в таблице 6. При исходном исследовании предиабет чаще регистрировался у женщин, при повторном наблюдении доля мужчин среди лиц с предиабетом увеличилась, однако различия по полу статистически не значимы. По возрасту участники в группе НГ были значительно моложе по сравнению с лицами в группе предиабета, при этом с увеличением возраста возрастала и частота встречаемости предиабета. Предиабет чаще встречался у лиц со средним и ниже среднего уровнем образования по сравнению с участниками с высшим образованием. По семейному положению, семейному анамнезу диабета и предиабета, национальности статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено.

Таблица 6 - Социально-демографические характеристики участников исследования с НГ и предиабетом, проживающих в Туркестанской области за 5-летний период наблюдения.

параметры	**2012-2014 гг.**			**2018-2020 гг.**		
	НГ	**предиабет**	**p**	**НГ**	**предиабет**	**p**
	n=461	*n=122*		*n=391*	*n=173*	
пол			**0,005**			0,138
мужчины	86,3 (151)	13,7 (24)		64,8(107)	35,2 (58)	
женщины	76,0 (310)	24,0 (98)		71,2 (284)	28,8 (115)	
возраст лет	43 (33;51)	48 (36;54)	**0,001**	47 (39;56)	55 (48;62)	<0,001
возрастные категории			0,012			<0,001
< 40 лет	83,0 (186)	17,0 (38)		86,4 (108)	13,6 (17)	
40-49 лет	82,8 (140)	17,2 (29)		76,2 (109)	23,8 (34)	
50-59 лет	71,5 (98)	28,5 (39)		64,1 (109)	35,9 (61)	
≥60 лет	69,8 (37)	30,2 (16)		51,6 (65)	48,4 (61)	
семейное положение			0,833			0,856
не в браке	79,8 (87)	20,2 (22)		70,3 (45)	29,7 (19)	
в браке	78,9 (374)	21,1 (100)		69,2 (346)	30,8 (154)	
образование			**0,012**			0,006
высшее/ незак. высшее	82,4 (299)	17,6 (64)		73,2 (270)	26,8 (99)	
среднее/ниже среднего	73,6 (162)	26,4 (58)		62,1 (121)	37,9 (74)	
этническая принадлежность			0,156			0,335
казахи	79,1 (401)	20,9 (100)		68,7 (344)	31,3 (157)	

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
другие	73,2 (60)	26,8 (22)		74,6 (47)	25,4 (16)	
семейный анамнез диабета и предиабета			0,859			0,094
да	79,0 (417)	21,0 (111)		62,8 (71)	37,2 (42)	
нет	80,0 (44)	20,0 (11)		71,0 (320)	29,0 (131)	
тип поселения			0,254			0,816
город	95,7 (441)	98,4 (120)		95,9 (375)	96,5 (167)	
село	4,3 (20)	1,6 (2)		4,1 (16)	3,5 (6)	

В таблице 7 представлены различия между группами НГ и предиабета по факторам образа жизни и антропометрическим данным за изучаемый период. Участники с исходным СД2 (n=50) были исключены, а дальнейший анализ выполнен для НГ и предиабета (n=583). По курению и употреблению алкоголя различий не выявлено. Антропометрические параметры демонстрируют наиболее выраженные отличия между сравниваемыми группами. Участники с предиабетом имели статистически значимо более высокий ИМТ. Распределение по категориям ИМТ отражает нарастающую тенденцию, доля лиц с ожирением почти вдвое выше среди лиц с предиабетом, по сравнению с НГ (45,9% и 29,9% в первичном, 49,7% и 32,7% при повторном исследовании). Показатели ОТ и ОБ, значения АО, WHR, WHtR были значимо выше в группе предиабета, что подтверждает ведущую роль висцерального и абдоминального жирового депо в нарушении метаболизма глюкозы.

Показатели ВАЖТ и ПКЖТ были значительно выше у участников с предиабетом, что согласуется с патофизиологической ролью висцерального жира в развитии предиабета. Как при первичном, так и при повторном исследовании ВАЖТ сохранял выраженную ассоциацию с предиабетом. В первичном исследовании разница между сравниваемыми группами составила 18 $см^2$, тогда как при повторном визите достигла 40 $см^2$, что отражает увеличение висцерального жира с возрастом и меняющимся образом жизни. ПКЖТ также показал устойчивые различия, при первичном исследовании разница между сравниваемыми группами была значительной (около 90 $см^2$), а во втором визите – умеренной (40 $см^2$), что свидетельствует о возрастных изменениях подкожной жировой ткани.

Среди лиц с умеренным уровнем стресса предиабет регистрировался у 33,8%, тогда как при низком и высоком уровне стресса – у 24,3% и 18,2% соответственно. Предиабет чаще встречался у лиц со средним и ниже среднего образованием, что может отражать более низкую информированность участников о предиабете.

Таблица 7 - Факторы образа жизни и антропометрические характеристики участников с НГ и предиабетом, проживающих в Туркестанской области за 5-летний период наблюдения.

параметры	2012-2014 гг.			2018-2020 гг.		
	НГ	**предиабет**	**p**	**НГ**	**предиабет**	**p**
	n=461	n=122		n=391	n=173	
курение			0,252			0,947
да	6,9 (32)	4,1 (5)		7,9 (31)	8,1 (14)	
нет	93,1 (429)	95,9 (117)		92,1 (360)	91,9 (159)	
употребление алк.			0,669			0,468
да	33,2 (153)	35,2 (43)		28,4 (111)	25,4 (44)	
нет	66,8 (308)	64,8 (79)		71,6 (280)	74,6 (129)	
ИМТ кг/м^2	27,0 (23,5;30,5)	29,2 (25,6;33,2)	**<0,001**	26,8(23,3; 30,6)	28,6(24,9; 32,6)	**<0,001**
категории ИМТ			**0,002**			**<0,001**
норма	33,8 (156)	22,1 (27)		32,7 (128)	18,5 (32)	
избыточный вес	36,2 (167)	32,0 (39)		34,6 (135)	31,8 (55)	
ожирение	29,9 (138)	45,9 (56)		32,7 (128)	49,7 (86)	
ОТ см	94 (82;102)	98 (87; 106)	**0,003**	92 (80;100)	97 (89; 106)	**<0,001**
АО			**0,001**			**0,006**
да	70,1 (323)	84,4 (103)		66,5 (260)	78,0 (135)	
нет	29,9 (138)	15,6 (19)		33,5 (131)	22,0 (38)	
ОБ см	105 (99; 111)	109 (101; 117)	**0,001**	102 (97; 111)	108 (102; 114)	**<0,001**
WHR	0,88±0,098	0,88±0,06	0,925	0,87±0,08	0,90±0,10	**0,004**
WHtR	0,56±0,08	0,59±0,07	**<0,001**	0,56±0,08	0,60±0,08	**<0,001**
ВАЖТ см^2	126±79	144±72	**0,021**	122±84	161±86	**<0,001**
ПКЖТ см^2	362±170	451±176	**<0,001**	394±184	433±194	**0,025**
уровень стресса			0,995			**0,042**
низкий	63,1 (291)	63,1 (77)		29,4 (115)	21,4 (37)	
умеренный	35,4 (163)	35,3 (43)		66,0 (258)	76,3 (132)	
значительный	1,5 (7)	1,6 (2)		4,6 (18)	2,3 (4)	
уровень физической активности			**<0,001**			0,057
низкий	27,1 (123)	35,0 (41)		29,2 (113)	28,1 (47)	
средний	47,6 (216)	57,3 (67)		46,5 (180)	53,9 (90)	
высокий	25,3 (115)	7,7 (9)		24,3 (94)	18,0 (30)	
MedDietScore баллы	23,7±4,9	20,0±3,2	**<0,001**	26 (20;33)	22 (18; 29)	**<0,001**
мышечная сила кг				28 (23; 34)	24 (20; 32)	**<0,001**

Питание участников оцененное по MedDiet различалось между сравниваемыми группами, более высокие баллы ассоциировались с НГ, а низкие – с предиабетом (p<0,001 в обеих волнах). Это свидетельствует о ключевой роли качества питания в развитии предиабета.

Мышечная сила показала статистически значимые различия, значения которой у лиц с предиабетом были намного ниже, чем в группе НГ, составляя 24,5 кг и 28 кг соответственно (p<0,001). Это согласуется с концепцией саркопенического ожирения, когда снижение мышечной массы и силы сочетается с увеличением висцерального жира и играет большую роль в развитии ИР.

В первичном исследовании различия между группами по WHR и уровню стресса не достигали статистической значимости, однако при повторном исследовании они стали значимо различатся между сравниваемыми группами. Это может быть вызвано возрастным накоплением висцерального жира и хронизацией стрессовых факторов, что усиливает их влияние на углеводный обмен в более старшем возрасте. В то же время физическая активность, которая значимо различалась в первичном исследовании, утратила различия ко второй волне. Это может быть связано с тем, что участники по мере старения становились менее активными.

Таким образом, предиабет в нашем исследовании был ассоциирован с ожирением, АО, более низкой приверженностью средиземноморской диете и имеет низкие показатели мышечной силы при повторном визите. Курение, употребление алкоголя не были связаны с предиабетом в обоих периодах. По стрессу значимых различий на старте не выявлены, при повторном исследовании имеется нелинейная зависимость с пиком при умеренном стрессе. По уровню физической активности предиабет чаще встречается при низкой и умеренной активности, тогда как высокая активность выступает защитной, к повторному обследованию эффект физической активности ослабевает (по уровню физической активности использованы валидные наблюдения).

.В таблице 8 представлен сравнительный анализ клинических показателей у лиц с НГ и предиабетом в исходном и при повторном исследовании.

Таблица 8 - Сравнительный анализ клинических показателей у лиц с НГ и предиабетом, проживающих в Туркестанской области за 5-летний период наблюдения

параметры	2012-2014 гг.			2018-2020 гг.		
	НГ	**предиабет**	**p**	**НГ**	**предиабет**	p
	n=461	n=122		n=391	n=173	
Глюкоза натощак ммоль/л	5,3 (4,8; 5,6)	6,3 (6,2; 6,6)	0,001	5,5 (5,2; 5,8)	6,5 (6,3; 6,8)	<0,001

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7
ОГТТ ммоль/л	5,3 (4,8; 5,8)	5,9 (5,5; 6,3)	0,001	5,8 (5,3; 6,3)	6,3 (5,6; 8,3)	<0,001
Креатинин мг/дл	0,59 (0,53;0,70)	0,59 (0,53; 0,66)	0,466	0,86±0,17	0,84±0,17	0,001
подгруппы уровня креатинина крови			0,080			0,027
<0,70	80,7(372)	73,8 (90)		20,7 (81)	30,1 (52)	
0,70-0,79	10,0 (46)	15,6 (19)		16,6 (65)	19,1 (33)	
0,80-0,89	5,2 (24)	3,3 (4)		16,1 (63)	18,5 (32)	
0,90-0,99	3,3 (15)	4,1 (5)		20,5 (80)	14,5 (25)	
≥1,00	0,9 (4)	3,3 (4)		26,1 (102)	17,9 (31)	
eGFR (CKD-EPI 2021) мл/мин/1,73 $м^2$	116±14,4	112±11,9	0,001	92,6±18,3	94,5±14,8	0,242
ОХС ммоль/л	4,8 (4,3; 5,2)	4,8 (4,2; 5,5)	0,280	4,8 (4,4; 5,2)	5,1 (4,6; 5,5)	0,001
ТГ ммоль/л	1,3(1,1; 1,5)	1,4 (1,3;1,6)	0,001	1,6 (1,1;2,2)	1,6 (1,3;2,1)	0,364
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,5 (1,4; 1,6)	1,4 (1,4; 1,6)	0,712	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,3)	0,027
ХС-ЛПНП *ммоль/л*	2,7 (2,2; 3,1)	2,7 (2,2; 3,2)	0,829	2,1 (1,7; 2,5)	2,3 (1,9; 2,6)	0,001
ХС-ЛПОНП ммоль/л	0,60(0,51;0,69)	0,62(0,56;0,74)	0,005	0,7 (0,5;0,9)	0,7 (0,6; 0,9)	0,364
HbA1c %	-	-	-	5,4 (5,1;5,6)	5,7 (5,4; 6,1)	<0,001
Инсулин мкЕд/мл	7,7 (5,2; 10,4)	7,3 (4,7; 10,4)	0,471	-	-	-
индекс HOMA-IR	1,69 (1,18; 2,33)	1,98 (1,27; 2,82)	0,003	-	-	-
TyG-индекс	8,6 (8,4;8,8)	8,9 (8,7;9,0)	<0,001	8,79±0,45	9,01±0,43	<0,001
Квартили TyG-индекса			<0,001			<0,001
<8,48	31,9 (146)	2,5 (3)		31,3 (113)	17,8 (23)	
8,48-8,67	31,1 (142)	15,6 (19)		29,2 (96)	28,7 (37)	
8,68-8,89	23,9 (109)	38,5 (47)		24,3 (80)	29,5 (38)	
≥8,90	13,1 (60)	43,4 (53)		12,2 (40)	24,0 (31)	
ТГ/ЛПВП	0,89 (0,74; 1,04)	0,93 (0,82; 1,15)	0,001	1,26 (0,88; 1,82)	1,38 (0,96; 1,89)	0,099
Квартили ТГ/ЛПВП			0,030			0,356
<0,77	26,9 (122)	14,8 (18)		28,4 (111)	22,5 (39)	
0,77-0,90	25,1 (114)	25,4 (31)		25,6 (100)	23,7 (41)	
0,91-1,06	25,8 (117)	29,5 (36)		25,1 (98)	30,1 (52)	
≥1,07	22,2 (101)	30,3 (37)		21,0 (82)	23,7 (41)	

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7
ХС не-ЛПВП	3,26 (2,81; 3,69)	3,39 (2,79; 3,96)	0,255	3,57±0,85	3,81±0,78	0,002
квартили ХС не-ЛПВП			0,176			0,002
<2,80	23,1 (105)	25,4 (31)		29,4 (115)	21,4 (37)	
2,80-3,29	28,6 (130)	20,5 (25)		30,2 (118)	24,9 (43)	
3,30-3,79	27,0 (123)	25,4 (31)		23,0 (90)	22,5 (39)	
≥3,80	21,3 (97)	28,7 (35)		17,4 (68)	31,2 (54)	
САД мм.рт.ст.	118 (105; 130)	120 (109;133)	0,097	120 (110; 140)	140 (110; 150)	<0,001
ДАД мм.рт.ст.	79 (70; 87)	80 (73; 88)	0,063	80 (70;90)	86 (79; 90)	<0,001

Согласно гликемическим показателям - глюкоза натощак, уровень глюкозы после ОГТТ и гликированный гемоглобин при повторном визите в группе предиабета сохранялось ожидаемо более высокие значения. Данные, полученные при повторном визите, подтверждают выявленные тенденции.

Липидный обмен характеризовался неблагоприятным профилем у лиц с предиабетом, отмечаются более высокие уровни ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП. Данные при повторном визите свидетельствуют о формировании более атерогенного профиля при предиабете, в частности лица с предиабетом имели относительно высокие показатели по ОХС, ХС-ЛПНП и низкие показатели по ХС-ЛПВП. В первом визите ТГ различались между НГ и предиабетом, но ко второму визиту различия становятся статистически не значимыми. Это связано с тем, что по мере старения когорты уровень ТГ повысился у обеих групп – и у НГ, и у предиабета, вследствие которого показатели у групп практически сравнялись. ТГ показатель, который сильно зависит от питания, физической активности и возраста, так как ко второму визиту когорта стала менее активной, чаще с АО и старше на 6-8 лет, соответственно уровень ТГ увеличился как в группе НГ, так и предиабета. Таким образом, на фоне возраста, АО и снижения физической активности ТГ перестали быть чувствительным маркером различий, уступив место более точным показателям, таким как WHtR, ВАЖТ и TyG-индекс.

Соотношение ТГ/ЛПВП, который является маркером дислипидемии и ИР и отражающее повышение ТГ и снижение ХС-ЛПВП, показывает аналогичные данные с ТГ. В первичном исследовании он был выше при предиабете, но ко второму визиту различия исчезли, так как атерогенные изменения усилились у всех участников, и группы стали метаболически более похожими.

ХС не-ЛПВП – это суммарный показатель уровней всех атерогенных липопротеинов, включая ЛПНП, ЛПОНП, хиломикронов и др. В отличии от отдельных липидных фракций, он считается более надежным маркером

атерогенного риска, особенно у лиц с ИР, так как при предиабете происходит характерные изменения липидного обмена – повышение ЛПОНП, ЛПНП и снижение ЛПВП. Поэтому ХС не-ЛПВП отражает интегральную атерогенную нагрузку, связанную с нарушением углеводного обмена значительно лучше, чем каждый показатель липидного обмена по отдельности. В первичном исследовании различий по ХС не-ЛПВП не наблюдалось, что можеть быть вследствие умеренных метаболических изменений на ранних стадиях предиабета. К повторному визиту показатели ХС не-ЛПВП стали значимо выше у лиц с предиабетом, что демонстрирует различие между сравниваемыми группами по мере прогрессирования метаболических нарушений и старения когорты.

При повторном исследовании уровень инсулина не определялся, для оценки ИР был использован TyG-индекс, который является валидированным суррогатным маркером ИР. Уровень инсулина натощак в исходном исследовании находился в пределах референсного диапазона (2,6–24,9 мкЕд/мл) в сравниваемых группах. Медианные значения инсулина у лиц с НГ и предиабетом составили 7,7 мкЕд/мл и 7,3 мкЕд/мл соответственно, статистически значимых различий не было выявлено. Это отражает сохраненную компенсаторную секрецию инсулина на ранних этапах формирования НУО, когда уровень инсулина может оставаться нормальным даже при наличии ИР. При этом индекс HOMA-IR, учитывающий совместное влияние инсулина и глюкозы натощак, оказался значимо выше у участников с предиабетом. Это объясняется тем, что HOMA-IR не является сырым значением, а представляет собой функциональный показатель, отражающий взаимодействие инсулина и глюкозы. Несмотря на сходные уровни инсулина, более высокая гликемия у лиц с предиабетом приводит к увеличению значения HOMA-IR, что позволяет выявить более выраженную ИР, не заметную при анализе изолированного инсулина.

Маркер ИР - TyG-индекс демонстрировал наиболее выраженные различия. Повышенный TyG-индекс у лиц с предиабетом по сравнению с НГ свидетельствует о более выраженной ИР, преимущественно печеночной, и может служить косвенным маркером стеатоза печени. Распределение по квартилям показало возрастающую долю предиабета от Q1 к Q4 ($p<0,001$), что указывает на устойчивую неблагоприятную метаболическую комбинацию глюкозы и ТГ у данной группы даже при отсутствии различий по отдельным ТГ при повторном исследовании. Доля участников с высокими значениями TyG-индекса (≥8,90) в группе предиабета превышала аналогичную долю в группе НГ в несколько раз, что подчеркивает его высокую диагностическую и прогностическую ценность. Наблюдаются и ожидаемые различия по HOMA-IR, что подтверждает роль ИР в механизмах формирования предиабета. Совокупность повышенного TyG-индекса и WHtR поддерживает гипотезу

о ведущей роли висцерального ожирения и печеночной дисрегуляции в формировании предиабета в нашей когорте.

Креатинин сгруппирован по границам <0,70, 0,70–0,79, 0,80–0,89, 0,90–0,99, ≥1,00 мг/дл (сравнение креатинина выполнено у лиц с eGFR ≥60 мл/мин/1,73 м²). Выбор порогов продиктован клинической интерпретируемостью и статистической устойчивостью, категория <0,70 мг/дл выделяет зону низких значений, часто ассоциируемых с низкой мышечной массой, ≥1,00 мг/дл – верхнюю границу высокого нормального диапазона. Равномерные интервалы по 0,10 мг/дл (между 0,70 и 0,99) обеспечивают сопоставимые численности ячеек для χ^2-теста и чувствительность к возможной U-образной связи. Такая шкала сопоставима с диапазонами, встречающимися в популяционных исследованиях, хотя точные границы варьируют.

В исходных данных уровень креатинина не различался между группами, что ожидаемо для относительно молодой выборки, у которой мышечная масса еще была сохранена. Однако при повторном визите, спустя 5 лет, у лиц с предиабетом отмечалось значимое увеличение доли участников с низким уровнем креатинина (<0,70 мг/дл), что отражает снижение мышечной массы. Различия по креатинину проявились только ко второму визиту, когда участники стали старше по возрасту. Низкий уровень креатинина чаще встречался у лиц с предиабетом, это согласуется с данными по мышечной силе и указывает на саркопенический компонент в формировании ИР. В группе предиабета наблюдается смещение к более низким уровням креатинина при сопоставимом eGFR. Показатели eGFR были одинаковыми для сравниваемых групп, что подтверждает мышечную, а не почечную природу изменений креатинина. Поскольку сывороточный креатинин - косвенный маркер мышечной массы, эти различия совместимы с гипотезой о более низкой мышечной массе у лиц с предиабетом, что потенциально способствует нарушению утилизации глюкозы в мышцах. Уровень креатинина во второй волне исследования был выше по сравнению с первой, что соответствует естественной возрастной динамике снижения скорости клубочковой фильтрации. При этом внутри выборки более низкие значения креатинина у участников с предиабетом отображают уменьшение мышечной массы, что согласуется с данными по мышечной силе и профилем саркопенического ожирения.

С целью выявления особенностей гемодинамического профиля у участников с различными состояниями углеводного обмена был проведен сравнительный анализ уровней САД и ДАД как в исходном, так и в повторном исследовании. Отсутствие различий по САД и ДАД в первом визите связано с относительно молодой выборкой, когда имеются еще минимальные сосудистые изменения. По мере старения когорты, участники с предиабетом характеризовались значительно более высоким уровнем висцерального ожирения, ИР и стрессовой нагрузки, что привело к выраженному увеличению АД. Появление различий по АД ко второму

визиту свидетельствует об ухудшении метаболических нарушений в изучаемой когорте.

Таким образом, клинические показатели устойчиво различались между группами НГ и предиабета в обоих временных срезах. У лиц с предиабетом формировался характерный неблагоприятный метаболический профиль. Наиболее стабильным маркером, сохраняющим различия в обеих волнах исследования, оказался TyG-индекс, отражающий выраженную ИР. В исходном периоде статистически значимыми были ТГ, ХС-ЛПОНП и индекс ТГ/ЛПВП, однако во второй волне эти различия исчезли, что может свидетельствовать о возрастном усилении атерогенных изменений во всей когорте и снижении контраста между сравниваемыми группами. При повторном обследовании значимыми стали показатели, которые ранее не различались - креатинин, ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС не-ЛПВП, САД и ДАД. Появление различий по уровню креатинина может отражать изменения в мышечной массе в динамике, что согласуется с тенденцией к снижению мышечной силы кисти у лиц с предиабетом. В совокупности это указывает на прогрессирующее ухудшение кардиометаболического статуса у участников с предиабетом и формирование более выраженного атерогенного и гемодинамического профиля, который проявляется только ко второй волне обследования.

По данным сводной таблицы 8 при повторном исследовании креатинин оказался ниже при предиабете (0,84±0,17 и 0,86±0,17 мг/дл, p=0,001) и чаще встречаются при значении креатинина <0,70 мг/дл (30,1% и 20,7%; p=0,027) при сопоставимом eGFR. Для оценки характера связи между уровнем креатинина и наличием предиабета был проведен дополнительный анализ распределения социально-демографических характеристик и поведенческих факторов риска в зависимости от категорий сывороточного креатинина. Результаты приведены в таблице 9. Анализ выявил выраженные и статистически значимые различия между категориями креатинина.

Уровни креатинина демонстрировали ожидаемую зависимость от пола – более высокие значения преобладали среди мужчин, что соответствует физиологически большей мышечной массе в мужской группе. Аналогично, показатели физической активности, мышечной силы и приверженности средиземноморскому типу питания последовательно увеличивались по мере роста креатинина. Это означает, что нормально-высокие значения креатинина отражают лучшую мышечную массу и более здоровый метаболический профиль.

Таблица 9 - Социально-демографические характеристики и поведенческие факторы риска по уровню сывороточного креатинина

параметры	уровни креатинина мг/дл					p
	<0,7 n=136	**0,7-0,79** n=97	**0,8-0,89** n=89	**0,9-0,99** n=106	**≥1,0** n=123	
пол						<0,001
мужчины	10,4	16,2	19,5	28,6	25,3	
женщины	30,2	18,1	14,9	15,6	21,3	
Возраст, Me, $Q_1;Q_3$	52 (43;58)	53 (41;59)	50 (39;57)	46 (39;54)	50 (40;60,5)	0,023
Возрастные категории						0,004
до 40 лет	19,2	15,2	19,2	22,4	24,0	
40-49 лет	20,6	16,3	14,2	27,0	22,0	
50-59 лет	32,4	19,4	17,1	16,5	14,7	
≥60 лет	24,3	19,1	13,9	10,4	32,2	
Этническая принадлежность						0,775
казахи	24,9	17,4	16,8	18,8	22,1	
другие	22,6	19,4	11,3	22,6	24,2	
образование						0,219
выше/ незаконченное высшее	29,0	17,6	16,6	14,5	22,3	
среднее/ ниже среднего	22,3	17,6	15,9	21,8	22,3	
курение						0,107
не курит	25,9	17,9	15,9	18,5	21,8	
курит	9,5	14,3	19,0	28,6	28,6	
употребление алкоголя						0,162
не употребляет	26,3	17,5	17,5	17,3	21,5	
употребляет	24,7	17,6	16,2	19,2	22,3	
физическая активность						<0,001
низкая	37,1	31,4	5,7	15,1	10,7	
средняя	24,6	13,4	20,5	19,0	22,4	
высокая	8,9	8,9	20,2	25,0	37,1	
уровень стресса						0,007
низкий	23,0	12,5	12,5	21,7	30,3	
умеренный	25,7	18,6	18,3	18,8	18,6	
высокий	18,2	36,4	4,5	9,1	31,8	
MedDiet Score баллы, Me $Q_1;Q_3$	18 (17;20)	22 (19;24)	23 (20;29)	29 (26;32)	35 (33;37)	<0,001
мышечная сила кг, Me $Q_1;Q_3$	24 (21;28)	25 (21;34)	29 (24;36)	29 (25;37)	28 (23;35)	<0,001
Примечание - адаптировано из [94, стр.232]						

Распределение участников старших возрастных категорий указывает на вклад возрастных изменений функции почек. В группе с уровнем креатинина ≥1,0 мг/дл доля лиц ≥60 лет была значительно выше (32,2%; p=0,004), что согласуется с физиологически обусловленным снижением

скорости клубочковой фильтрации с возрастом. Это объясняет неоднородность группы с высоким креатинином – она включает как участников с большей мышечной массой, так и пожилых лиц с возрастным снижением фильтрационной функции почек. Приверженность к средиземноморской диете возрастала по мере увеличения уровня сывороточного креатинина (p<0,001). Схожий тренд отмечен для мышечной силы, при низком креатинине, отражающем меньшую мышечную массу, сила мышц была ниже, чем в остальных группах (p<0,001). Примечательно, что уровень стресса также демонстрировал статистически значимые различия, (p=0,007), большая доля низкого стресса среди участников была связана с более высокими значениями креатинина.

Группы не различались по таким поведенческим факторам как национальность, уровень образования, курение и употребление алкоголя. Это подтверждает, что основные отличия в уровнях креатинина обусловлены преимущественно физиологическими факторами – мышечной массой, уровнем физической активности и возрастом.

В совокупности полученные данные подтверждают двойственную природу креатинина как маркера – у части участников он отражает мышечную массу и благоприятный метаболический профиль, тогда как в верхней категории возможен вклад возрастного снижения скорости клубочковой фильтрации. Это важно учитывать при дальнейшем анализе связи креатинина с предиабетом и интерпретации его роли как потенциального метаболического предиктора.

В таблице 10 показаны клинико-метаболические показатели по категориям сывороточного креатинина. Группы не различались по ОТ, ОТ/ОБ, наличию АО, САД, ДАД, HbA1c, ОХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ. По ИМТ отмечены межгрупповые различия, значения которого выше в низких категориях креатинина по сравнению с 0,90–0,99 мг/дл, p=0,004. ОБ уменьшалась по мере роста креатинина (p=0,015). Для глюкозы натощак и ОГТТ наблюдалась обратная зависимость, при низком креатинине значения были выше, а по мере увеличения креатинина – снижались (p=0,032 и p=0,012 соответственно). Распространенность предиабета была максимальной в самой низкой категории креатинина (<0,70 мг/дл) - 31,9%, тогда как при 0,90–0,99 мг/дл и ≥1,00 мг/дл составляла 13,9% и 17,5% соответственно (p=0,016) [94, стр.231].

Таблица 10 - Клинико-метаболические показатели в зависимости от уровня сывороточного креатинина

Параметры	**уровни креатинина мг/дл**					**p**
	<0,7	**0,7-0,79**	**0,8-0,89**	**0,9-0,99**	**≥1,0**	
ИМТ кг/м^2	28,7 (25,5;33,7)	29,4 (25,7;33,1)	27,9 (24,2;32,4)	26,7 (23,4;30,1)	28,4 (23,3;32,4)	0,004
ОТ см	94 (83;101)	95(86;101)	96 (82;102)	91 (80;99)	94 (83;103)	0,326
ОБ см	106(99;113)	106(99;115)	104 (99;114)	102 (96;109)	104(98;112)	0,015

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7
WHR	0,88 (0,8;0,9)	0,87 (0,8;0,9)	0,88 (0,8;0,9)	0,89 (0,8;0,9)	0,89 (0,8;0,9)	0,523
WHtR	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1	0,027
АО						0,066
нет	18,3	17,7	15,9	25,6	22,6	
да	27,4	17,6	16,3	16,5	22,2	
САД мм.рт.ст.	120 (110;140)	125 (110;140)	120 (110;140)	118 (110;140)	120 (110;140)	0,262
ДАД мм.рт.ст.	80 (70;90)	80 (70; 90)	80 (70; 90)	80 (70; 90)	80 (70; 90)	0,275
Глюкоза натощак ммоль/л	5,5 (4,9;6,2)	5,4 (4,9;6,2)	5,4 (5,0;6,0)	5,3 (4,8;5,8)	5,2 (4,8;5,8)	0,032
ОГТТ ммоль/л	5,6 (5,0;6,2)	5,6 (5,0;5,9)	5,4 (4,9;5,9)	5,2 (4,9;5,7)	5,3 (4,9;5,8)	0,012
HbA1C %	5,6 (5,1;5,8)	5,7 (5,3;6,1)	5,3 (5,2;5,7)	5,4 (5,2;5,8)	5,5 (5,1;5,7)	0,153
Предиабет						0,016
нет	21,6	16,4	16,1	21,6	24,4	
да	31,9	20,5	16,3	13,9	17,5	
ОХС ммоль/л	4,9±0,8	4,9±0,6	4,9±0,7	4,9±0,7	4,8±0,8	0,798
ЛПНП ммоль/л	2,9 (2,4;3,4)	2,9 (2,5;3,4)	2,9 (2,4;3,5)	2,8 (2,4;3,2)	2,9 (2,3;3,3)	0,856
ЛПВП ммоль/л	1,2 (1,1;1,3)	1,2 (1,1;1,4)	1,2 (1,1;1,3)	1,3 (1,1;1,4)	1,2 (1,1;1,3)	0,103
ТГ ммоль/л	1,6 (1,1;2,3)	1,7 (1,2;2,2)	1,6 (1,1;2,3)	1,5 (1,1;2,0)	1,5 (1,0;2,1)	0,359
TyG-индекс	9,0±0,5	9,0±0,5	8,9±0,5	8,8±0,5	8,8±0,5	0,004
ТГ/ ЛПВП	1,4 (0,9;2,0)	1,5 (1,0;2,0)	1,4 (0,9;2,0)	1,2 (0,9;1,8)	1,2 (0,8;1,9)	0,103
ХС не-ЛПВП	3,8 (3,3;4,4)	3,7 (3,2;4,3)	3,7 (3,3;4,4)	3,5 (3,2;4,0)	3,5 (3,1;4,2)	0,272
Примечание - адаптировано из [94, стр.233].						

Участники в группе сывороточного креатинина <0,70 мг/дл имели более высокий TyG-индекс (p=0,004), что отражает выраженную ИР. Категория креатинина 0,90-0,99 мг/дл демонстрировала наиболее благоприятный метаболический профиль – более низкие показатели ИМТ, лучшие значения гликемии, минимальные уровни TyG-индекса и меньшая частота предиабета. Это подтверждает, что оптимальные уровни креатинина в данной группе отражают сохраненную мышечную массу и благоприятный метаболический профиль участников. Совокупность признаков в группе <0,70 мг/дл (ниже мышечная сила, высокая доля низкой физической активности, ниже MDS) совместима с саркопеническим профилем, что согласуется с выявленной выше бóльшей

долей предиабета при низком креатинине. Различий eGFR между НГ и предиабетом не отмечено, что снижает вероятность влияния почечной функции на эти наблюдения. Таким образом, результаты подтверждают нелинейную связь между уровнем сывороточного креатинина и метаболическими нарушениями – низкие значения креатинина ассоциированы с неблагоприятным метаболическим статусом и большей частотой предиабета. Это подчеркивает роль низкой мышечной массы как важного фактора риска в изучаемой популяции.

Общеизвестно, что предиабет является гетерогенным состоянием и включает несколько подтипов НУО – изолированную НГН, изолированную НТГ и сочетанную форму НГН+НТГ. Эти подтипы отражают различные патофизиологические механизмы: НГН - преимущественно связана с печеночной ИР при относительно сохраненной или слегка сниженной секреции инсулина. Это проявляется повышением уровня ГКН при нормальных значениях 2-часового ОГТТ. НТГ характеризуется ИР скелетных мышц, что приводит к повышению уровня глюкозы через 2 часа после нагрузки. Сочетанная форма НГН+НТГ объединяет оба механизма и относится к наиболее неблагоприятному фенотипу НУО [123].

С учетом различий в патофизиологии НГН и НТГ важно оценить не только общую распространенность предиабета, но и структуру его подтипов. Поэтому в рамках данного раздела проведена оценка распределения предиабета в когорте первичном и повторном обследованиях, что позволяет понять, какие формы НУО преобладали и как менялась их структура во времени. В таблице 11 представлено сравнение распределения подтипов предиабета в 2012-2014 и 2018-2020 гг. в изучаемой выборке.

При оценке распределения подтипов предиабета в исследуемой когорте выявлены выраженные изменения его структуры за 5 летний период наблюдения. Как при инициальном, так и при повторном обследовании преобладала изолированная НГН, однако ее доля значительно снизилась с 90,9% до 74,0%.

Таблица 11 - Сравнение распределения подтипов предиабета в 2012-2014 и 2018-2020 гг. в изучаемой выборке, проживающей в Туркестанской области.

Подтипы предиабе-та	**2012-2014 гг.**		**2018-2020 гг.**		абс. вели-чины п.п.	отн. вели-чины %	коэф. изме-нений раз
	% (абс.кол.)	95% ДИ	*% (абс.кол.)*	95% ДИ			
НГН	90,9 (111)	84,6-94,9	74,0 (128)	67,0-80,0	-16,9	-18,6	0,81
НТГ	7,4 (9)	3,9-13,4	4,6 (8)	2,4-8,9	-2,8	-37,8	0,62
НГН+НТГ	1,6 (2)	0,5-5,8	21,4 (37)	15,9-28,1	+19,8	+1238	13,38
всего	122		173				

Примечание - адаптировано из [122, стр.203].

Несмотря на то, что НГН остается наиболее частой формой НУО, уменьшение ее распространенности осуществилось за счет сдвига фенотипа предиабета от преимущественно печеночной ИР к более сложным метаболическим нарушениям. Доля НТГ сократилась с 7,4% до 4,6%, что возможно связано с переходом этого фенотипа в СД2. Наиболее значимое изменение наблюдается для сочетанной формы НГН+НТГ – ее доля увеличилась в 13 раз за 5-летний период наблюдения. Смещение структуры к постпрандиальным и смешанным нарушениям означает развитие в изучаемой выборке более серьезных фенотипических форм предиабета, которые чаще прогрессируют в СД2 и реже регрессируют. (Это согласуется с нашими данными, которые приведены в следующем разделе - годовая конверсия предиабета в НГ 14,1% при НГН и 6,2% при НТГ). Рост сочетанного подтипа может отражать естественное прогрессирование предиабета – изолированная НГН часто является ранней фазой НУО, тогда как НГН+НТГ – более поздней и тяжелой стадией. Возможными объяснениями данного смещения также могут быть старение когорты за 5-летний период, рост АО среди участников исследования, которое играет важную роль в развитии ИР. Снижение физической активности и возможное уменьшение мышечной массы – показанное нами через креатинин и мышечную силу – снижают способность мышц утилизировать глюкозу, что приводит к формированию НТГ и сочетанных форм.

В структуре НУО подтипы предиабета представляют собой различающиеся по патогенезу фенотипы. Изолированный НГН отражает преимущественно печеночную ИР и характеризуется нормальной или умеренно нарушенной ранней секрецией инсулина при стабильных показателях постпрандиальной гликемии. Напротив, изолированный НТГ и смешанная форма НГН+НТГ формируют единый фенотип нарушенной постпрандиальной регуляции глюкозы, ассоциированный с мышечной инсулинорезистентностью, снижением первой фазы секреции инсулина и большей выраженностью метаболических отклонений. В литературе эти варианты нарушений толерантности к глюкозе рассматриваются как клинически однородная и прогностически более неблагоприятная категория, поскольку они характеризуются сходными механизмами развития, риском прогрессирования в СД2 и уровнем сердечно-сосудистого риска. Поэтому изолированный НТГ и комбинированная форма НГН+НТГ были объединены в одну группу. Это позволило выделить две патофизиологически различающиеся оси предиабета — преимущественно печеночную (НГН) и преимущественно постпрандиальную (НТГ и НГН+НТГ), и провести межгрупповые сравнения с учетом клинико-метаболических различий между ними.

Для оценки фенотипических различий между подтипами предиабета анализ был проведен по данным повторного обследования 2018–2020 гг. Сравнения выполнены в рамках поперечного среза, поэтому на основании

этой таблицы причинно-следственные выводы не формулируются. В таблице 12 представлены социально-демографические характеристики участников исследования с различными подтипами предиабета по результатам обследования 2018-2020 гг.

Таблица 12 - Социально-демографические характеристики участников исследования с подтипами предиабета (2018-2020 гг.)

Параметры	**НГН**	**НТГ и НГН+НТГ**	**p**
	n=128	n=45	
пол			0,285
мужчины	69,0 (40)	31,0 (18)	
женщины	76,5 (88)	23,5 (27)	
возраст	53±10,1	59±10,7	**<0,001**
возрастные категории			**0,003**
< 40 лет	11,7 (15)	4,4 (2)	
40-49 лет	22,7 (29)	11,1 (5)	
50-59 лет	38,3 (49)	26,7 (12)	
≥60 лет	27,3 (35)	57,8 (26)	
семейное положение			0,602
не в браке	11,7 (15)	8,9 (4)	
в браке	88,3 (113)	91,1 (41)	
образование			0,662
высшее/незак. высшее	56,3 (72)	60,0 (27)	
среднее/ниже среднего	43,7 (56)	40,0 (18)	
этническая принадлежность			0,272
казахи	92,2 (118)	86,7 (39)	
другие	7,8 (10)	13,3 (6)	
семейный анамнез диабета и предиабета			0,388
да	7,0 (9)	11,1 (5)	
нет	93,0 (119)	88,9 (40)	

Наиболее выраженным фактором, стабильно отличающимся между сравниваемыми группами оказался возраст участников исследования. Участники с НТГ и сочетанной формой были существенно старше, что отражается и в распределении по возрастным категориям. В группе НТГ и НГН+НТГ доля лиц в категории ≥60 лет была в два раза выше (57,8% против 27,3%), тогда как категория <40 лет и лица 40–49 лет встречались преимущественно среди участников с изолированной НГН. Это подтверждает наблюдение, что НТГ формируется преимущественно в более старшем возрасте, когда прогрессируют как мышечная ИР, так и снижение резервов бета-клеток.

Гендерных различий между группами не отмечено (p=0,285), однако в группе НТГ и НГН+НТГ отмечалась более высокая доля мужчин. Различий по семейному положению (p=0,602), уровню образования

(p=0,662) не были найдены, что говорит об отсутствии выраженного социального градиента в структуре подтипов предиабета в данной выборке. Отсутствие различий по этнической принадлежности (p=0,272) также свидетельствует о том, что распределение подтипов предиабета не определялось этнокультурными особенностями. По семейному анамнезу диабета/предиабета различии не выявлены (p=0,388). Вероятно, для формирования НТГ и смешанного фенотипа более значимыми оказываются метаболические и возрастные факторы, чем наследственная предрасположенность. В таблице 12 при ожидаемых ячейках <5 применен точный критерий Фишера.

В таблице 13 представлены факторы образа жизни и антропометрические характеристики участников с подтипами предиабета (2018-2020 гг.)

Таблица 13 - Факторы образа жизни и антропометрические характеристики участников с подтипами предиабета (2018-2020 гг.)

параметры	**НГН**	**НТГ и НГН+НТГ**	**p**
	n=128	n=45	
курение			0,093
да	10,2 (13)	2,2 (1)	
нет	89,8 (115)	97,8 (44)	
употребление алкоголя			0,170
да	28,1 (36)	17,8 (8)	
нет	71,9 (92)	82,2 (37)	
ИМТ кг/м^2	29,5±5,1	32,0±6,0	**0,010**
категории ИМТ			0,145
норма	21,1 (27)	13,3 (6)	
избыточный вес	33,6 (43)	24,4 (11)	
ожирение	45,3 (58)	62,2 (28)	
ОТ см	95,9±12,0	102,0±16,9	**0,010**
АО			
да	76,6 (98)	82,2 (37)	0,430
нет	23,4 (30)	17,8 (8)	
ОБ см	107 (102;114)	110 (101,5; 116)	0,184
WHR	0,88 (0,83; 0,94)	0,90 (0,85; 0,94)	0,222
WHtR	0,59±0,07	0,62±0,09	**0,024**
ВАЖТ см^2	143,5±70,7	172,3±75,3	**0,022**
ПКЖТ см^2	385,6±169,3	435,3±208,3	0,114
уровень стресса			0,145
низкий	25,0 (32)	11,1 (5)	
умеренный	72,7 (93)	86,7 (39)	
значительный	2,3 (3)	2,2 (1)	
уровень физической активности			0,094
низкий	25,8 (33)	31,1 (14)	
средний	53,9 (69)	46,7 (21)	
высокий	18,8 (24)	13,3 (6)	

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4
MedDietScore баллы	23,6±4,9	20,0±3,2	**<0,001**
мышечная сила кг	25 (21; 34)	22 (20; 29)	**0,028**
Примечание - по уровню физической активности использованы валидные наблюдения. Качественные данные при ожидаемых <5 сравнивались точным критерием Фишера.			

Сравнение факторов образа жизни и антропометрических характеристик между участниками с изолированной НГН и НТГ ассоциированным подтипом, выявило ряд значимых различий метаболического характера. У лиц с НТГ и НГН+НТГ показатели ИМТ были выше по сравнению с НГН (32,0±6,0 против 29,5±5,1 кг/м²; p=0,010), что согласуется с более высокой частотой ожирения в НТГ ассоциированной группе (62,2% против 45,3%). Аналогично, ОТ и WHtR были выше у участников с сочетанным подтипом (p=0,010 и p=0,024 соответственно), что отражает выраженный абдоминальный фенотип ожирения. Значения ВАЖТ были статистически значимо выше в НТГ ассоциированной группе, в то же время ПКЖТ статистически не различалась, что подчеркивает ключевую роль висцерального компонента, а не общего жирового депо.

Среди поведенческих факторов различий по курению, употреблению алкоголя, уровню стресса и физической активности не выявлено, хотя у лиц с НТГ ассоциированным подтипом наблюдалась тенденция к несколько большей доле низкой физической активности, которая не достигла статистической значимости. Отдельно стоит отметить показатель качества питания – MedDietScore был существенно ниже у участников с НТГ и НГН+НТГ, что указывает на менее благоприятный тип питания у лиц с более тяжелыми метаболическими подтипами. Мышечная сила кисти также оказалась ниже в этой группе (p=0,028), что может отражать более выраженное снижение мышечного компонента, ранее связанного с низким креатинином и сниженной утилизацией глюкозы мышцами. Совокупность признаков – больший общий и висцеральный жир, высокий WHtR, низкая приверженность средиземноморской диете – указывает, что НТГ и НГН+НТГ подтип представляет более неблагоприятный фенотип предиабета, чем НГН. Ниже представлены клинические характеристики участников с подтипами предиабета (2018-2020 гг.)

Таблица 14 - Клинические характеристики участников с подтипами предиабета (2018-2020 гг.)

параметры	**НГН**	**НТГ и НГН+НТГ**	**p**
	n=128	n=45	
Глюкоза натощак ммоль/л	6,4 (6,3; 6,7)	6,6 (6,3; 6,8)	0,265
ОГТТ ммоль/л	5,9±0,7	9,0±0,7	**<0,001**

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4
Креатинин мг/дл	0,84±0,17	0,79±0,17	**0,001**
eGFR (CKD-EPI 2021) мл/мин/1,73 м^2	90,8±19,8	91,7±18,3	0,613
ОХС ммоль/л	4,9±0,6	5,4±0,8	**<0,001**
ТГ ммоль/л	1,7±0,6	1,9±0,9	0,172
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,2 (1,1; 1,3)	1,1 (1,0; 1,2)	**0,031**
ХС-ЛПНП ммоль/л	2,2 (1,9; 2,6)	2,4 (2,0; 2,9)	**0,037**
ХС-ЛПОНП ммоль/л	0,77±0,3	0,84±0,4	0,172
Гликированный гемоглобин %	5,7 (5,3; 5,9)	6,0 (5,7; 6,3)	**<0,001**
TyG-индекс	8,7±0,4	8,8±0,3	0,150
ТГ/ЛПВП	0,92 (0,77; 1,11)	0,91 (0,83; 1,15)	0,527
ХС не-ЛПВП	3,31 (2,75; 3,88)	3,54 (2,91; 4,66)	0,141
САД мм.рт.ст.	122 (110; 140)	140 (130; 150)	**<0,001**
ДАД мм.рт.ст.	80 (70; 90)	90 (85; 90)	**<0,001**
Примечание - сравнение креатинина выполнено у лиц с eGFR ≥60 мл/мин/1,73 м²			

Сравнение клинико-метаболических показателей между участниками с изолированной НГН и подтипами, включающими НТГ, выявило выраженные различия, отражающие более тяжелый метаболический профиль у НТГ ассоциированной группы. По гликемическим показателям у подтипа НТГ и НГН+НТГ отмечены ожидаемо существенно более высокие значения 2-часовой глюкозы по ОГТТ и более высокий гликированный гемоглобин. Глюкоза натощак статистически не различалась при этом различие по гликированному гемоглобину подтверждает более выраженную суммарную гликемическую нагрузку при НТГ и НГН+НТГ.

По липидному профилю выявлены, что для подтипа НТГ и НГН+НТГ характерны более высокий ОХС и ЛПНП низкие значения ЛПВП, что соответствует более атерогенному профилю данной группы. Различия по ТГ, ЛПОНП, не-ЛПВП, TyG-индексу и соотношению ТГ/ЛПВП не достигли статистической значимости, что может отражать преобладание различий в холестериновых фракциях. ТГ и ТГ-ассоциированные показатели (ЛПОНП, TyG-индекс, ТГ/ЛПВП) – статистически незначимы, поэтому межгрупповое различие формируется главным образом за счет холестериновых фракции (повышение ОХС, ХС-ЛПНП, снижение ХС-ЛПВП). Показатели АД были существенно выше в группе НТГ и НГН+НТГ, что согласуется с известной ассоциацией НТГ с артериальной жесткостью и МС.

Сывороточный креатинин рассматривали как маркер массы скелетных мышц. 32 участников с eGFR<60 мл/мин/1,73 м² были исключены из анализа. Его уровень был несколько ниже в группе НТГ и НГН+НТГ при сопоставимой eGFR что, вместе с более низкой мышечной силой кисти, косвенно указывает на меньшую мышечную массу в этой подгруппе. Мышечная сила кисти оказалась ниже при НТГ и НГН+НТГ

(p=0,028), что согласуется с данными по креатинину и дополнительно указывает на возможное снижение мышечной массы и мышечного метаболизма в этой группе. Учитывая влияние возраста и пола на креатинин, а также поперечный дизайн данного анализа, вывод носит описательный характер. В совокупности данные в таблице поддерживают, что НТГ и НГН+НТГявляется подтипом ассоциированным с более неблагоприятным метаболическим профилем по сравнению с изолированной НГН.

Выше представленная таблица по подтипам предиабета приводится описательно, с целью показать клиническую неоднородность НГН и НТГ ассоциированных подтипов предиабета. Основной анализ в дальнейшем проводится для интегральной группы предиабет, поскольку именно она является объектом скрининга и профилактики. Кроме того, обобщение подтипов под общей группой предиабет обеспечивает статистическую устойчивость и сопоставимость результатов наших исследований с другими проведенными работами.

Согласно проведенному нами исследованию, наблюдается рост распространенности предиабета и СД2 в 2018-2020 гг. по сравнению с 2012-2014 гг., наибольший темп прироста наблюдается среди лиц с предиабетом. Эти изменения имеют важное практическое значение, поскольку указывают на смещение популяции в сторону предиабета – стадии, потенциально обратимой при своевременном выявлении и модификации факторов риска. Увеличение доли предиабета и СД2 свидетельствует о растущем бремени НУО и подчеркивает необходимость усиления скрининга и профилактических мероприятий на уровне первичной медико-санитарной помощи. Особенностью нашего исследования является изучение не только общего показателя распространенности, но и анализ по подтипам предиабета. Оценка распространенности предиабета только по отдельным фенотипам охватывает лишь часть популяции, при котором не учитывается весь спектр НУО. Использование одновременно гликемии натощак и 2-часового ОГТТ предоставляет более полную характеристику бремени предиабета [2].

В изучаемой нами выборке как на исходном этапе, так и при повторном исследовании преобладала НГН. Вместе с тем наблюдалось существенное увеличение доли комбинированной формы предиабета (НГН+НТГ). По результатам нашего исследования, распространенность предиабета в первичном и при повторном исследовании составила 19,3% и 27,3% соответственно. В структуре предиабета доля НГН составила 90,9% на исходе и 74,0% при повторном исследовании. Распространенность НТГ снизилась с 7,4% до 4,6% за счет увеличения сочетанной формы НГН+НТГ, которая возросла с 1,6% до 21,4%. Распространенность СД2 составила 7,9% на исходном, 10,9% при повторном исследовании, увеличиваясь в 1,38 раза по сравнению с исходными данными. По данным

единой национальной электронной системы здравоохранения 2014-2019 гг. распространенность СД2 увеличилась в 1,7 раза с 2014 по 2019 год [124].

Согласно глобальному обзору Mary R Rooney и соавторов, распространенность НГН и НТГ в мире составляет 9,1% и 5,8% соответственно, при этом до 50% лиц с данными подтипами прогрессируют в диабет в течение 5 лет. В этом же исследовании показано, что в 2021 г. НТГ наиболее часто встречалась в Северной Америке и странах Карибского бассейна (13,1%), а наименьшая распространенность наблюдалась в Юго-Восточной Азии (4,5%). В тоже время для НГН наивысшие показатели отмечены в Юго-Восточной Азии (9,4%), а наименьшие – в регионе Западной части Тихого океана (3,4%) [125]. В обновленном обзоре сообщается, что в 2024 году 487,7 млн взрослых (9,2% взрослого населения мира) имели НГН и 634,8 млн – НТГ, что отражает рост глобального бремени предиабета [5]. В отдельных странах также зафиксированы высокие уровни распространенности предиабета. Так, во Вьетнаме распространенность предиабета достигала 60,6% [1]. В Китае частота встречаемости предиабета выросла с 35,7% в 2013 г. до 38,1% в 2018 г. [126]. Другое исследование, проведенное в Китае, сообщает о том, что распространенность НТГ выше по сравнению с НГН в китайской популяции [127]. В работе исследователей из США предиабет выявили у 18% подростков, среди молодых людей – 24%, при этом большую долю предиабета составила НГН [128]. В другой же работе из США, утверждают, что НТГ более распространена, чем НГН [129]. Это подтверждает, что структура подтипов предиабета может существенно различаться в зависимости от популяции и используемых диагностических критериев.

Наряду с международными публикациями распространенность предиабета хорошо изучена и в работах авторов стран СНГ, включая Казахстан. В исследовании, проведенном в России, частота предиабета, оцененная по гликемии натощак, составила 6,2%, причем была выше среди мужчин по сравнению с женщинами (7,7% и 5,0% соответственно). С наличием предиабета значимо ассоциировались возраст, низкий уровень образования, ожирение, АГ, тахикардия, гиперурикемия и дислипидемия, у мужчин дополнительно – стресс [130]. В крупном исследовании NATION, проведенном также в России, предиабет определяли по уровню гликированного гемоглобина. Результаты исследования сообщают, что среди взрослого населения России 19,3% имеют предиабет. Оценочная доля лиц с предиабетом имела тенденцию к увеличению с увеличением ИМТ [44]. В исследовании, проведенном в Узбекистане, наиболее распространенными были сочетанные формы (НГН+НТГ), далее – НТГ, наименьшую долю составляла НГН. Авторы отмечают, что как НГН, так и НТГ чаще встречались у женщин [131, p.172]. Одним из крупных исследований в Казахстане по изучению предиабета и СД2 является поперечное исследование, проведенное в 4-х регионах нашей страны.

Получены следующие результаты – распространенность НГН составила 1,9%, СД2 – 8%. Возраст и сниженный уровень ХС-ЛПВП были факторами, ассоциированными с НГН [14]. Кросс-секционное эпидемиологическое исследование NOMAD, проведенное среди взрослого населения (20-79 лет) в четырех регионах Республики Казахстан, использовало гликированный гемоглобин в качестве диагностического критерия СД2. У 8,2% был диагностирован СД2, у 38,2% исследуемых выявлен предиабет [43, стр.43].

В нашей выборке уровень АД был выше у лиц с предиабетом, особенно выраженное повышение САД и ДАД отмечалось у респондентов с НТГ и сочетанными формами. Макрососудистые осложнения, которые включают сердечно-сосудистые заболевания, инсульт и заболевания периферических сосудов развиваются у лиц с СД2, но их начало и прогрессирование начинается уже при предиабете. Наиболее частой причиной этого выступает тот факт, что традиционные факторы сердечно-сосудистых заболеваний довольно широко распространены среди лиц с предиабетом [132, стр.131]. Связь между сердечно-сосудистыми событиями и диабетом подтверждена во многих научных исследованиях, а в отношении предиабета существуют противоречивые данные, что требует проведения дополнительных исследований [133, стр.250].

Ряд исследований показал связь низкого креатинина, как маркера низкой мышечной массы, с развитием предиабета и СД2, причем связь сохранялась после поправки на пол, возраст и поведенческие факторы. Во многих работах гипергликемию оценивали по гликемии натощак, тогда как дефицит мышечной массы прежде всего проявляется постнагрузочной гипергликемией, потому использование ОГТТ более уместно для такой связи. При этом фактор питания обычно не учитывался. В нашей выборке низкий креатинин ассоциировался с предиабетом независимо от пола, возраста, ИМТ, ОБ, WHtR, физической активности, стресса и мышечной силы, однако после поправки на MedDietScore ассоциация исчезала. С учетом данных о миопротективном и гликемически благоприятном эффекте средиземноморской диеты, можно предположить, что связь низкого креатинина с предиабетом частично опосредована питанием [94, стр.235].

Таким образом, в нашей когорте распространенность предиабета увеличилась на 41,5%. При этом по структуре подтипов сохранялось преобладание НГН, хотя доля сочетанной формы НГН+НТГ значительно увеличилась (с 1,6% до 21,4%), а НТГ снизилась (с 7,4% до 4,6%). Такое состояние указывает на относительно благоприятное положение популяции по подтипам (доминирование НГН), но одновременно сигнализирует о росте более неблагоприятных сочетанных фенотипов, связанных с более высоким риском прогрессии в СД2. В проведенном нами исследовании были проанализированы социально-демографические, поведенческие, антропометрические и биохимические характеристики лиц

с НГ и предиабетом в два периода наблюдения. Полученные данные позволяют представить комплексный профиль предиабета и проследить его динамику во времени. Лица с предиабетом были более старшего возраста. Если предиабет чаще встречался у женщин в первичном исследовании, то при повторном доля мужчин превышала женщин. Лица с предиабетом характеризовались неблагоприятными антропометрическими параметрами – более высокими значениями ИМТ, ОТ и ОБ, наличием АО, повышенными показателями WHtR и висцеральной жировой ткани. Эти различия выявлялись как на исходном, так и на повторном обследовании и подтверждают ключевую роль ожирения, особенно центрального, в развитии НУО. По факторам образа жизни было выявлено, что курение и употребление алкоголя не ассоциировались с предиабетом в нашей выборке. В то же время по уровню физической активности на исходном этапе отмечались различия, у лиц с предиабетом доля участников занимающихся высокой физической активностью была меньше по сравнению с умеренной и низкой активностью. К повторному обследованию эта зависимость ослабла, что, вероятно, связано с возрастными изменениями и снижением физической активности в общей популяции. По уровню стресса наблюдалась нелинейная зависимость – наибольшая частота предиабета фиксировалась при умеренном уровне стресса. Это может свидетельствовать о том, что умеренный хронический стресс может активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и привести к гипергликемии. А лица с выраженным стрессом возможно чаще обращаются за медицинской помощью и уже имеют медикаментозную поддержку.

Важным результатом стало выявление снижения приверженности MedDietScore и мышечной силы у лиц с предиабетом. Это подчеркивает значение фактора питания и функционального состояния скелетных мышц в патогенезе предиабета. Уровень креатинина как косвенный маркер мышечной массы был ниже в группе предиабета по сравнению с НГ при стабильной eGFR для сравниваемых групп. В совокупности, более низкий уровень креатинина, низкая мышечная сила кисти и низкая приверженность средиземноморской диете могут отражать наличие саркопенического состояния у лиц с предиабетом. При низкой мышечной массе снижается утилизация глюкозы, так как большая доля глюкозы поглощается мышцами, а более высокая мышечная масса, как известно, связана с лучшей чувствительностью к инсулину и более благоприятным метаболическим профилем.

По биохимическим параметрам у лиц с предиабетом отмечены ожидаемо устойчиво более высокие показатели гликемии, а также более атерогенный липидный профиль на повторном обследовании. Вместе с тем сохранялись различия по TyG-индексу и HOMA, указывающие на более выраженную ИР в группе предиабета. Предиабет чаще определялся среди лиц с избыточной массой тела и ожирением [80, стр.27], что подтверждает

общеизвестную связь между ожирением и снижением чувствительности к инсулину. Частое обнаружение предиабета у лиц с АО подчеркивает роль центрального ожирения как метаболического фактора риска.

Таким образом, в нашей выборке лица с предиабетом отличались от лиц с НГ неблагоприятными антропометрическими, метаболическими характеристиками, низкой приверженностью средиземноморской диете, низкой мышечной массой и силой, тогда как различия по поведенческим факторам оказались несущественными. Эти результаты подчеркивают мультифакторную природу предиабета и дают важную основу для последующего анализа факторов прогрессирования и регресса НУО.

3.2 Изучение 5-летней кумулятивной инцидентности предиабета у лиц с исходной нормогликемией с определением предикторов его развития среди жителей Туркестанской области

Для оценки естественного течения НГ в течение 5-летнего периода наблюдения нами была проанализирована динамика переходов между основными группами — НГ и предиабетом. В рамках данной задачи для представления общей картины переходов приводится основная матрица переходов и общая структура трансформации НГ в предиабет, тогда как подробный анализ исходов в группе предиабета приведен в следующем разделе.

Из исходной когорты участников с НГ (n=642) для анализа 5-летней инцидентности предиабета были включены только те лица, которые прошли как первичное обследование (2012–2014 гг.), так и повторное обследование через 5 лет (2018–2020 гг.). Численность подвыборки НГ с полностью доступными парными данными составила 461 человек. Участники, не участвовавшие в повторном обследовании (умершие, переехавшие, не найденные или отказавшиеся), были исключены из расчета, поскольку их гликемический статус на момент второго визита установить невозможно.

В таблице 15 представлена сводная матрица переходов для групп НГ и предиабета, где оцениваются суммарные исходы за 5 летний период наблюдения.

Таблица 15 - Сводная матрица переходов НУО за 5-летний период наблюдения у лиц с исходной НГ и предиабетом.

исходное состояние	**состояние в 2018-2020 гг.**					
	НГ		**Предиабет**		**СД2**	
	%(n)	95% ДИ	%(n)	95% ДИ	%(n)	95% ДИ
НГ n=461	71,4 (329)	67,0-75,5	27,9 (129)	23,9-32,3	0,7 (3)	0,1-1,9
Предиабет n=122	50,8 (62)	42,1-59,5	36,1 (44)	28,1-44,9	13,1 (16)	8,2-20,2
McNemar-Bowker Test χ^2=42,939; df = 3; p<0,001						

У лиц с исходной НГ за 5-летний период наблюдения 71,4% (95% ДИ 67,0; 75,5) сохранили НГ, у 27,9% (95% 23,9-32,3) развился предиабет и у 0,7% (95% 0,1-1,9) был зарегистрирован СД2. Основным путем утраты НГ являлось развитие предиабета, а не первичная манифестация СД2. Совокупная частота перехода из НГ в любую форму НУО составила 28,6% (95% ДИ 24,5-33,0). Расширенный тест McNemar-Bowker подтвердил статистически значимую ассиметрию матрицы переходов (χ^2=42,939; df=3; p<0,001), что указывает на преобладание переходов в сторону дисгликемии.

Среди участников с исходной НГ (n=461) за 5-летний период наблюдения было зарегистрировано 129 новых случаев предиабета, что соответствует кумулятивной инцидентности 27,9% и отражает долю новых случаев за весь период наблюдения в когорте. Иными словами, почти каждый третий участник, имевший нормальный уровень гликемии при первичном обследовании, в течение последующих 5 лет перешел в категорию предиабета. Полученные данные свидетельствуют о том, что даже при исходно нормальной гликемии значительная доля лиц находится в зоне повышенного риска формирования предиабета в среднесрочной перспективе, что обосновывает необходимость активного выявления факторов риска предиабета.

Методом актуарного приближения рассчитывали годовую вероятность перехода в предиабет у лиц с исходной НГ по формуле – $r=1 - (1 - R_T)^{1/T}$, где R_T – 5-летняя накопленная доля случаев, а T – продолжительность наблюдения. В нашем исследовании R_T составляет 27,9% (0,279), T – 5 лет, тогда $r = 1 - (1 - 0,279)^{1/5}=0,065$. Таким образом, при допущении постоянного годового риска ориентировочная вероятность перехода среди лиц, сохраняющих НГ к началу года, составляет 6,5% в год. 5-летняя вероятность перехода из НГ в СД2 составила 0,7%, что соответствует среднегодовой вероятности около 0,14% при допущении постоянного риска в течение периода наблюдения. Следует подчеркнуть, что годовая оценка является аппроксимацией.

Для описания временной динамики риска был построен график кумулятивного риска развития предиабета, рассчитанный актуарным методом с шагом 3 месяца среди лиц с исходной НГ (рисунок 3). Специфика построения кривой (начало с интервала 60 месяцев) обусловлена дизайном исследования: данные об исходах фиксировались в момент повторного обследования, что классифицирует их как интервально-цензурированные. В связи с отсутствием информации о событиях на ранних временных интервалах (0–60 месяцев) актуарная таблица не заполняется в этих интервалах, и расчет начинается с первого доступного периода наблюдения (приложение А, таблица А.1). Каждый подъем кривой соответствует зарегистрированному случаю перехода в предиабет на определенном интервале наблюдения. Характерный ступенчатый вид кривой отражает специфику накопления данных –

периоды относительной стабильности сменяются интервалами ускоренного роста риска (особенно после 84-го месяца наблюдения). С увеличением длительности наблюдения кумулятивный риск возрастает, что свидетельствует о прогрессирующей природе НУО. Следует отметить, что представленная актуарная кривая отражает кумулятивный риск среди лиц, остающихся под риском в каждый момент времени, и не совпадает по масштабу с общей 5-летней инцидентностью предиабета (27,9%). Данное расхождение является методологической особенностью актуарного метода, который рассчитывает риск как произведение условных вероятностей «выживания» на каждом интервале с учетом цензурированных наблюдений (лиц, выбывших из-под риска здоровыми). Полученная динамика наглядно демонстрирует прогрессирующий характер развития НУО и подтверждает необходимость долгосрочного мониторинга групп риска, так как вероятность манифестации предиабета существенно возрастает при увеличении длительности наблюдения.

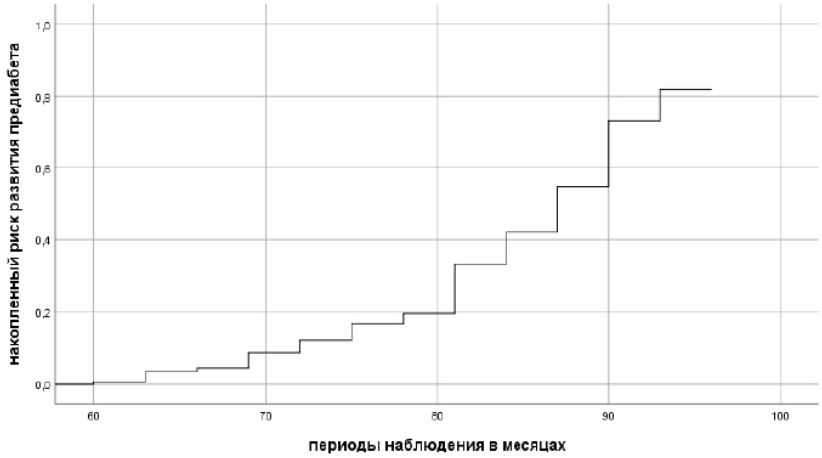


Рисунок 3 - Кривая кумулятивного риска развития предиабета у лиц с исходной нормогликемией (актуарный метод).

Наибольшая доля переходов из НГ в предиабет приходилась на подтип НГН, что показано на схеме 1.

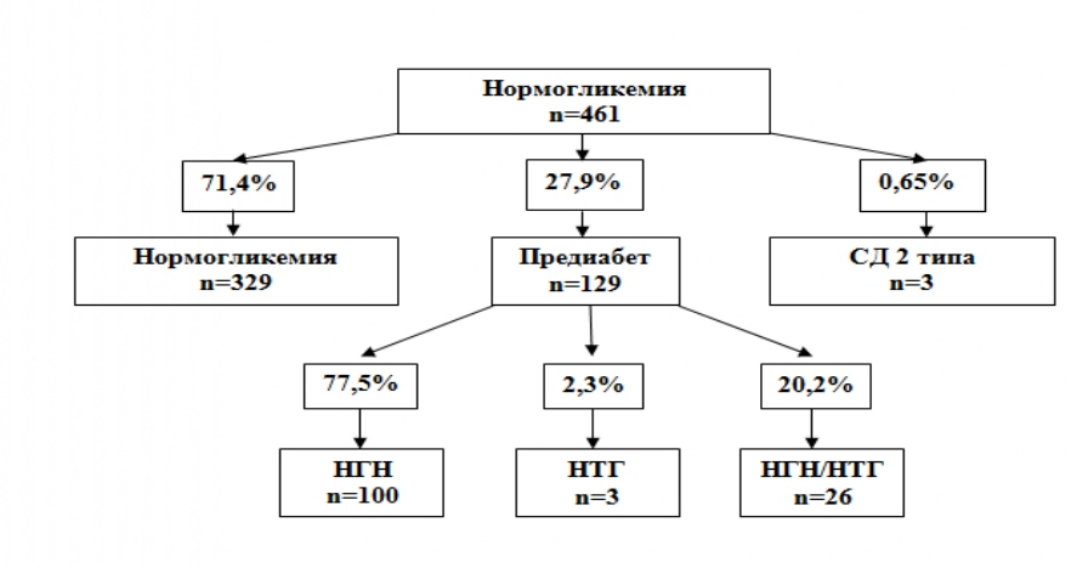


Схема 1 - Динамика исходов углеводного обмена у лиц с НГ за 5-летний период наблюдения.

Для определения групп повышенного риска среди респондентов с исходной НГ было проведено описательное сравнение частоты развития предиабета по исходным характеристикам. В анализ включены 458 участников из 461, при этом 3 респондента, у которых в течение наблюдения развился СД2, исключены из данного этапа анализа.

Основные изучаемые исходные факторы были объединены в три блока: социально-демографические, поведенческие и антропометрические, а также клинические. Исходные социально-демографические характеристики участников, сохранивших НГ, и лиц, перешедших в предиабет в течение 5-летнего периода наблюдения, представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Исходные социально-демографические характеристики лиц, сохранивших НГ и перешедших в предиабет в течение 5-летнего периода наблюдения.

параметры	**исходная НГ** n=458		
	сохранили НГ n=329	перешли в предиабет n=129	**p**
пол			**0,045**
мужчины	65,8 (98)	34,2 (51)	
женщины	74,8 (231)	25,2 (78)	
возраст	41 (31; 49)	47 (41; 55)	**p<0,001**
возрастные категории			**p<0,001**
<40 лет	85,5 (159)	14,5 (27)	
40-49 лет	65,2 (90)	34,8 (48)	
50-59 лет	60,2 (59)	39,8 (39)	

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4
≥60 лет	58,3 (21)	41,7 (15)	
образование			0,523
высшее/незаконченное высшее	72,8 (217)	27,2 (81)	
среднее/ниже сред.	70,0 (112)	30,0 (48)	
этническая принадлежность			0,230
казахи	70,9 (282)	29,1 (116)	
другие	78,3 (47)	21,7 (13)	
семейное положение			**0,012**
состоит в браке	69,3 (257)	30,7 (114)	
не состоит в браке	82,8 (72)	17,2 (15)	

По результатам 5-летнего наблюдения развитие предиабета статистически значимо чаще отмечалось у мужчин (34,2%), чем у женщин (25,2%; p=0,045). Участники, перешедшие в предиабет, были старше, медиана возраста составила 47 лет против 41 года у лиц, сохранивших НГ (p<0,001). Анализ возрастных категорий подтвердил линейный тренд увеличения частоты перехода с возрастом, доля случаев предиабета возрастала от 14,5% в группе младше 40 лет до 41,7% среди лиц ≥60 лет (p<0,001). Образование и национальность не оказали статистически значимого влияния на вероятность развития предиабета (p=0,523 и p=0,230 соответственно). Семейное положение демонстрировало значимые различия, у участников, состоящих в браке, частота перехода в предиабет была выше (30,7%), чем у не состоящих в браке (17,2%; p=0,012).

Следующим блоком рассмотрены поведенческие факторы риска и антропометрические характеристики групп, сохранивших НГ и перешедших в предиабет из исходной НГ за 5-летний период наблюдения (таблица 17).

Таблица 17 - Исходные факторы образа жизни и антропометрические характеристики лиц, сохранивших НГ и перешедших в предиабет за 5-летний период наблюдения.

параметры	**исходная НГ** n=458		
	сохранили НГ n=329	перешли в предиабет n=129	p
курение			0,688
Да	68,8 (22)	31,2 (10)	
нет	72,1 (307)	27,9 (119)	
употребление алкоголя			0,629
Да	70,4 (107)	29,6 (45)	
нет	72,5 (222)	27,5 (84)	
ИМТ кг/м^2	26,9±5,3	28,8±5,4	**0,001**

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4
категории ИМТ			**0,001**
норма	80,8 (126)	19,2 (30)	
избыточный вес	71,9 (120)	28,1 (47)	
ожирение	61,5 (83)	38,5 (52)	
ОТ см	91,2±13,0	96,6±12,8	**<0,001**
АО			**0,045**
Да	69,1 (221)	30,9 (99)	
нет	78,3 (108)	21,7 (30)	
ОБ см	104 (98; 110)	107 (100; 112)	**0,009**
WHR	0,86 (0,82; 0,91)	0,90 (0,84; 0,95)	**<0,001**
WHtR	0,55±0,07	0,59±0,08	**<0,001**
ВАЖТ $см^2$	114±78	153±73	**<0,001**
ПКЖТ $см^2$	353±167	383±177	0,093
уровень стресса			0,239
низкий	11,9 (39)	16,4 (21)	
умеренный	48,9 (161)	51,6 (66)	
значительный	39,2 (129)	32,0 (41)	
уровень физической активности			0,282
низкий	74,8 (92)	25,2 (31)	
средний	68,7 (147)	31,3 (67)	
высокий	75,7 (87)	24,3 (28)	
MedDietScore баллы	25,27±5,5	23,24±4,9	**<0,001**

Анализ поведенческих факторов не выявил статистически значимых различий по частоте развития предиабета в зависимости от курения, употребления алкоголя, уровня стресса и физической активности. Это свидетельствует о том, что в данной когортной выборке выше перечисленные факторы не являлись определяющими факторами риска перехода от НГ в предиабет.

В то же время значимые различия наблюдались по большинству антропометрических параметров. У участников, перешедших в предиабет, были выше значения ИМТ (28,8 против 26,9 кг/м²; p=0,001), ОТ (96,6 против 91,2 см; p<0,001), WHR (0,90 против 0,86; p<0,001), WHtR (0,59 против 0,55; p<0,001), а также ВАЖТ (153 против 114 см²; p<0,001). Частота АО была выше среди участников с переходом в предиабет. ПКЖТ не различался между группами (p=0,093), что подчеркивает большую значимость висцерального компонента ожирения по сравнению с подкожным. Также важным отличием являлся более низкий показатель MedDietScore у лиц, у которых развился предиабет (23,24 против 25,27 баллов; p<0,001), что указывает на роль менее благоприятного пищевого поведения среди участников в этой группе. Таким образом, основными факторами, ассоциированными с повышенным риском перехода в предиабет, являются избыточная масса тела, абдоминальное и

висцеральное ожирение, неблагоприятные показатели центрального распределения жира и низкая приверженность принципам средиземноморского типа питания.

В следующей таблице представлены клинические характеристики участников, сохранивших НГ и перешедших в предиабет в течение 5-летнего периода наблюдения.

Таблица 18 - Клинические характеристики групп, сохранивших НГ и перешедших в предиабет в течение 5-летнего периода наблюдения.

параметры	**исходная НГ** n=458		
	сохранили НГ n=329	перешли в предиабет n=129	**p**
Глюкоза натощак ммоль/л	5,2 (4,8; 5,5)	5,4 (4,9; 5,5)	**0,012**
ОГТТ ммоль/л	5,3±0,7	5,5±0,8	**0,004**
креатинин мг/дл	0,60 (0,54; 0,68)	0,58 (0,54; 0,65)	0,081
категории креатинина			0,096
<0,54	20,7 (68)	15,5 (20)	
0,54-0,58	22,5 (74)	23,3 (30)	
0,59-0,66	33,1 (109)	30,2 (39)	
≥0,67	23,7 (78)	31,0 (40)	
ОХС ммоль/л	4,7 (4,3; 5,1)	4,9 (4,3; 5,4)	0,097
ТГ ммоль/л	1,29 (1,10; 1,49)	1,36 (1,15; 1,63)	**0,013**
ХС ЛПВП ммоль/л	1,45 (1,38; 1,57)	1,46 (1,38; 1,67)	0,625
ХС ЛПНП ммоль/л	2,64 (2,23; 3,04)	2,74 (2,25; 3,24)	0,381
ХС ЛПОНП	0,60 (0,51; 0,68)	0,61 (0,51; 0,74)	0,123
инсулин, мкЕд/мл	7,72 (5,39; 10,45)	7,75 (4,64; 10,15)	0,555
индекс HOMA	1,68 (1,19; 2,30)	1,72 (1,16; 2,37)	0,828
TyG-индекс	8,77±0,45	8,99±0,41	**<0,001**
квартили TyG-индекс			**0,005**
<8,48	34,5 (112)	26,4 (34)	
8,48-8,67	32,9 (107)	26,4 (34)	
8,68-8,89	23,1 (75)	26,4 (34)	
≥8,90	9,5 (31)	20,9 (27)	
ТГ/ЛПВП	1,24 (0,87; 1,75)	1,33 (0,93; 1,81)	0,215
квартили ТГ/ЛПВП			0,166
<0,77	28,2 (91)	24,2 (31)	
0,77-0,90	25,7 (83)	23,4 (30)	
0,91-1,06	26,9 (87)	23,4 (30)	
≥1,07	19,2 (62)	28,9 (37)	
ХС не-ЛПВП	3,53 (3,06; 3,92)	3,67 (3,30; 4,37)	**0,002**
категории ХС не-ЛПВП			0,238
<2,80	23,8 (77)	21,2 (27)	
2,80-3,29	29,9 (97)	25,0 (32)	
3,30-3,79	27,5 (89)	26,6 (34)	
≥3,80	18,8 (61)	27,3 (35)	

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4
АГ			**0,001**
да	37,4 (123)	55,0 (71)	
нет	62,6 (206)	45,0 (58)	
семейный анамнез диабета и предиабета			0,399
да	77,3 (34)	22,7 (10)	
нет	71,3 (295)	28,7 (119)	

Сравнение клинических показателей показало, что у участников, перешедших в предиабет, исходно наблюдались более высокие уровни глюкозы натощак и глюкозы через 2 часа после ОГТТ (p=0,012 и p=0,004 соответственно). Среди липидных параметров статистически значимыми оказались ТГ и ХС не-ЛПВП, их значения были выше в группе будущего предиабета (p=0,013 и p=0,002). По ХС-ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП значимых различий не отмечалось (p>0,05). Интегральный TyG-индекс был выше в группе перешедших в предиабет, что возможно отражает его чувствительность к ранней ИР, при этом, прямой показатель ИР HOMA-индекс не выявил статистически значимых различий в сравниваемых группах. По ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, инсулину и индексу ТГ/ЛПВП статистически значимых различий не выявлено. Наличие АГ было существенно более распространено среди участников, у которых развился предиабет (55,0% против 37,4%; p=0,001), что указывает на взаимосвязь между повышенным АД и риском развития НУО. Семейный анамнез диабета и предиабета не ассоциировался с частотой перехода (p=0,399).

Дополнительно, в рамках анализа предикторов предиабета, был рассмотрен метаболический профиль респондентов на повторном обследовании (таблица 19), что позволяет описать текущее состояние исследуемой выборки.

Таблица 19 - Клинико-метаболические показатели исследуемой выборки на повторном исследовании.

параметры	**исходная НГ** n=458		
	сохранили НГ n=329	перешли в предиабет n=129	p
курение			0,524
нет	72,2 (302)	27,8 (116)	
Да	67,5 (27)	32,5 (13)	
употребление алкоголя			0,958
нет	71,9 (238)	28,1 (93)	
Да	71,7 (91)	28,3 (36)	
физическая активность			0,301
низкая	74,8 (92)	25,2 (31)	
умеренная	68,7 (147)	31,3 (67)	

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4
высокая	75,7 (87)	24,3 (28)	
уровень стресса			0,248
низкий	74,6 (94)	25,4 (32)	
умеренный	69,9 (218)	30,1 (94)	
высокий	85,0 (17)	15,0 (3)	
ИМТ кг/м^2	27,4 (23,3; 31,2)	29,4 (25,7; 33,3)	**<0,001**
категории ИМТ			**0,002**
норма	81,1 (116)	18,9 (27)	
избыточный вес	72,5 (108)	27,5 (41)	
ожирение	63,3 (105)	36,7 (61)	
ОТ см	91 (80; 100)	96 (89; 106)	**<0,001**
АО			**0,005**
нет	36,2 (119)	22,4 (29)	
Да	63,8 (210)	77,6 (100)	
ОБ см	102 (96; 110)	107 (101; 114)	**<0,001**
MedDietScore баллы	27 (20; 33)	23 (19; 30)	**0,017**
Глюкоза натощак ммоль/л	5,44 (5,11; 5,75)	6,39 (6,28; 6,66)	**<0,001**
ОГТТ ммоль/л	5,77±0,58	6,53±1,46	**<0,001**
Креатинин мг/дл	0,86 (0,72; 0,99)	0,80 (0,66; 0,97)	**0,036**
ОХС ммоль/л	4,8 (4,3; 5,1)	5,0 (4,6; 5,5)	**0,001**
ЛПНП ммоль/л	2,8±0,9	2,9±0,7	**0,024**
ЛПВП ммоль/л	1,22 (1,12; 1,33)	1,18 (1,12; 1,35)	0,355
ТГ ммоль/л	1,54 (1,08; 2,13)	1,64 (1,24; 2,10)	0,417
АГ			**0,008**
Да	30,4 (100)	43,4 (56)	
нет	69,6 (229)	56,6 (73)	

В структуре показателей повторного исследования обращает на себя внимание статистически значимые различия по уровню сывороточного креатинина. Уровень сывороточного креатинина был ниже в группе перешедшей в предиабет по сравнению с группой сохранившей НГ.

Для оценки отношения шансов (ОШ) и независимого влияния исходных предикторов на развитие предиабета была проведена логистическая регрессия. На первом этапе выполнен однофакторный анализ, позволяющий определить чистый эффект каждого показателя без учета возможных смешивающих факторов. Качественные переменные анализировались с указанием референтной категории, количественные – как изменение риска при увеличении показателя на одну единицу измерения, а также дополнительно рассчитывался тест для тренда по категориальным переменным, имеющим упорядоченную структуру. Переменные, показавшие статистическую значимость в однофакторном анализе или имеющие клиническую важность согласно литературным данным, были включены в многовариантную модель. Для оценки наличия независимой линейной ассоциации предикторов с исходом переменные анализировались в непрерывном виде. В случае выявления статистически значимой связи дополнительно проводилась категоризация показателей с

целью определения пороговых значений, при которых риск возрастал. Ниже представлены нескорректированные и скорректированные ОШ развития предиабета за 5-летний период наблюдения для социально-демографических факторов.

Таблица 20 – Нескорректированные и скорректированные ОШ 5-летнего развития предиабета в зависимости от социально-демографических факторов.

Показатель	однофакторная			многофакторная		
	нОШ	**95% ДИ**	**p**	**сОШ**	**95% ДИ**	**p**
пол			**0,046**			0,251
женщины	1,000	reference		1,000	reference	
мужчины	1,541	1,008-2,357		1,303	0,829-2,046	
Возраст, лет	1,055	1,037-1,073	**<0,001**	1,053	1,034-1,072	**<0,001**
возрастные категории			**<0,001**			**<0,001**
<40 лет	1,000	reference		1,000	reference	
40-49 лет	3,141	1,834-5,377		3,114	1,797-5,394	<0,001
50-59 лет	3,893	2,192-6,914		3,784	2,085-6,866	<0,001
≥60 лет	4,206	1,932-9,159		3,699	1,652-8,284	0,001
этническая принадлежность			0,232			0,410
казахи	1,487	0,776-2,852		1,329	0,675-2,619	
другие	1,000	reference		1,000	reference	
образование			0,523			0,938
высшее/незак. высшее	1,000	reference		1,000	reference	
среднее/ниже среднего	1,148	0,752-1,754		1,019	0,641-1,620	
семейное положение			**0,013**			0,050
состоит в браке	2,129	1,170-3,873		1,857	0,999-3,453	
не состоит в браке	1,000	reference		1,000	reference	
Примечание - скорректированное отношение шансов рассчитывалось с поправкой на пол, возраст, этническую принадлежность, образование и семейное положение.						

По результатам однофакторной логистической регрессии выявлена ассоциация развития предиабета с полом, возрастом и семейным положением. Абсолютная частота переходов у мужчин составила 34,2%, у женщин - 25,2%. В однофакторном анализе шансы развития предиабета у мужчин были выше в 1,54 раза по сравнению с женщинами. С увеличением возрастной категории также увеличивались и шансы перехода в предиабет. Лица, состоящие в браке, имели более чем двукратное повышение шансов развития предиабета относительно лиц, не состоящих в браке. По этнической принадлежности и уровню образования статистически значимых различий не было выявлено.

В многофакторной модели, скорректированной по полу, возрасту, этнической принадлежности, образованию и семейному положению, независимую значимость сохранил только возраст. Пол после коррекции на остальные факторы стал статистически не значимым, что значит мужчины, у которых в однофакторной модели ОШ было высокое, были более старшего возраста и большая доля состояла в браке. В однофакторной модели эффект пола частично объяснялся конфаундинг эффектом возраста и семейного положения.

Таким образом, в ходе проведенной многофакторной логистической регрессии единственным независимым предиктором развития предиабета являлся возраст участников исследования. В таблице 21 представлены результаты однофакторного и многофакторного логистического анализа, отражающие нескорректированные и скорректированные ОШ 5-летнего развития предиабета в зависимости от антропометрических характеристик и факторов образа жизни.

Таблица 21 - Нескорректированные и скорректированные ОШ 5-летнего развития предиабета в зависимости от антропометрических характеристик и факторов образа жизни.

показатель	**однофакторная**			**многофакторная**		
	нОШ	**95% ДИ**	**p**	**сОШ**	**95% ДИ**	**p**
Курение			0,688			0,265
да	1,173	0,539-2,550		0,979	0,421-2,278	
нет	1,000	reference		1,000	reference	
употребление алкоголя			0,629			0,253
да	1,111	0,724-1,707		1,305	0,827-2,059	
нет	1,000	reference		1,000	reference	
ИМТ кг/м²	1,067	1,027-1,108	**0,001**	1,039	0,997-1,083	0,072
ИМТ квартили						0,085
<25,0	1,000	reference		1,000	reference	
25,0-29,9	1,385	0,874-2,193	0,165	1,222	0,707-2,115	0,473
≥30,0	2,147	1,362-3,384	**0,001**	1,849	1,048-3,263	0,034
ОТ (на 5 см)	1,171	1,077-1,264	**<0,001**	1,083	0,985-1,182	0,095
АО			**0,011**			0,667
да	1,746	1,137-2,680		1,118	0,672-1,860	
нет	1,000	reference		1,000	reference	
ОБ (на 5 см)	1,099	1,000-1,211	0,054	1,046	0,941-1,159	0,406
WHR (на 0,1)	1,550	1,209-1,988	**0,001**	1,266	0,973-1,647	0,079
WHR квартили			**0,007**			0,079
<0,83	1,000	reference		1,000	reference	
0,83-0,88	1,001	0,595-1,685	0,996	0,676	0,340-1,344	0,264
0,89-0,93	1,788	1,063-3,008	**0,029**	1,545	0,818-2,917	0,180
≥0,94	1,864	1,103-3,150	**0,020**	1,528	0,748-3,123	0,245

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6	7
WHtR (на 0,1)	1,713	1,322-2,219	**<0,001**	1,370	1,021-1,839	**0,036**
WHtR квартили			**<0,001**			0,066
<0,53	1,000	reference		1,000	reference	
0,53-0,58	2,067	1,208-3,536	**0,008**	1,271	0,712-2,269	0,417
0,59-0,64	3,461	2,070-5,785	**<0,001**	1,857	1,045-3,299	**0,035**
≥0,65	2,668	1,512-4,707	**0,001**	1,381	0,727-2,626	0,324
ВАЖТ (на 10 см^2)	1,072	1,041-1,094	**<0,001**	1,041	1,002-1,081	**0,038**
ПКЖТ (на 10 см^2)	1,010	1,000-1,020	0,094	1,020	1,000-1,041	0,055
уровень стресса			0,261			0,335
низкий	1,000	reference		1,000	reference	
умеренный	1,267	0,793-2,023		1,338	0,817-2,190	
значительный	1,369	0,994-1,886		0,685	0,184-2,553	
уровень физической активности			0,256			0,737
низкий	1,331	0,812-2,182		0,660	0,121-3,604	
средний	1,422	0,915-2,357		0,810	0,469-1,398	
высокий	1,000	reference		1,000	reference	
MedDietScore баллы	0,933	0,898-0,970	**<0,001**	0,943	0,905-0,983	**0,001**
MedDietScore квартили			**<0,001**			**0,002**
<20	3,106	1,829-5,273	**<0,001**	2,685	1,543-4,672	<0,001
20-22	2,871	1,657-4,975	**<0,001**	2,380	1,330-4,261	0,004
23-27	2,234	1,350-3,697	**0,002**	2,046	1,205-3,475	0,008
≥28	1,000	reference		1,000	reference	
Примечание – сОШ – скорректированное отношение шансов рассчитывалось с поправкой на пол, возраст, этническую принадлежность, образование и семейное положение.						

В однофакторной логистической регрессии статистически значимая ассоциация с развитием предиабета была выявлена для ИМТ, ОТ, АО, WHR, WHtR, ВАЖТ, а также квартилей приверженности средиземноморской диете. Однако после коррекции на пол, возраст (непрерывная переменная), этническую принадлежность, образование и семейное положение независимыми предикторами 5-летнего развития предиабета оставались только WHtR, ВАЖТ и приверженность средиземноморской диете. Увеличение WHtR на 0,1 сопровождалось ростом шансов развития предиабета на 37%. Каждые дополнительные 10 см² висцеральной жировой ткани повышали риск на 4%. В то же время более высокая приверженность средиземноморской диете имела защитный эффект, каждый дополнительный балл по MedDietScore снижал вероятность развития предиабета на 5,7%. Таким образом, среди

антропометрических характеристик наиболее устойчивую связь с развитием предиабета продемонстрировали показатели, отражающие висцеральное ожирение, тогда как ИМТ, ОТ и WHR после коррекции не являлись независимыми предикторами.

В таблице 22 показаны нескорректированные и скорректированные ОШ 5-летнего развития предиабета в зависимости от клинических показателей.

Таблица 22 – Нескорректированные и скорректированные ОШ 5-летнего развития предиабета в зависимости от клинических показателей.

Показатель	**Однофакторная**			**Многофакторная**		
	нОШ	**95% ДИ**	**p**	**сОШ**	**95% ДИ**	**p**
Глюкоза натощак ммоль/л	1,532	1,179-1,990	**0,001**	1,325	0,992-1,771	0,057
Глюкоза натощак квартили			**0,016**			0,093
<4,9	1,000	reference		1,000	reference	
4,9-5,2	1,310	0,714-2,403	0,383	1,072	0,565-2,035	0,831
5,3-5,8	1,546	0,945-2,530	0,083	1,097	0,644-1,869	0,732
≥5,9	2,331	1,373-3,955	0,002	1,772	0,988-3,179	0,055
ОГТТ ммоль/л	1,564	1,264-1,936	**<0,001**	1,457	1,160-1,830	**0,001**
ОГТТ квартили			**<0,001**			**0,001**
<5,0	1,000	reference		1,000	reference	
5,0-5,4	1,366	0,797-2,343	0,257	1,308	0,742-2,305	0,354
5,5-6,1	1,355	0,808-2,272	0,249	1,092	0,625-1,907	0,758
≥6,2	3,261	1,843-5,771	<0,001	2,783	1,512-5,123	0,001
Креатинин мг/дл	1,661	0,391-7,053	0,491	1,003	0,985-1,020	0,772
ОХС ммоль/л	1,269	1,028- 1,567	**0,027**	1,024	0,811- 1,292	0,844
гиперхолестеринемия			**0,011**			0,318
<5,2	1,000	reference		1,000	reference	
≥5,2	1,663	1,122-2,464	0,011	1,237	0,805-1,901	0,332
ТГ ммоль/л	2,329	1,514-3,583	**<0,001**	1,445	0,882-2,369	0,144
гипертриглицеридемия			**0,009**			0,054
<1,7	1,000	reference		1,000	reference	
≥1,7	1,997	1,235-3,231	0,005	1,630	0,983-2,702	0,058
ХС ЛПВП ммоль/л	1,410	0,652-3,049	0,193	1,627	0,839-3,154	0,149
ХС ЛПНП ммоль/л	1,107	0,876-1,400	0,535	0,889	0,706-1,118	0,314
ХС ЛПОНП ммоль/л	2,580	1,162-5,733	**0,020**	1,715	0,728-4,038	0,217

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5	6	7
ХС ЛПОНП квартили			0,129			0,188
<0,53	1,000	reference		1,000	reference	
0,53-0,61	1,113	0,665-1,863	0,683	0,775	0,449-1,339	0,361
0,62-0,70	1,028	0,605-1,745	0,919	0,764	0,437-1,336	0,345
≥0,71	2,004	1,210-3,319	0,007	1,424	0,833-2,434	0,196
Инсулин мкЕд/мл	1,004	0,955-1,056	0,879	1,036	0,982-1,093	0,196
индекс HOMA	1,145	0,937-1,400	0,185	1,240	0,998-1,541	0,052
TyG-индекс	3,696	2,081-6,566	**<0,001**	1,682	0,829-3,416	0,150
TyG-индекс квартили			**<0,001**			0,078
<8,48	1,000	reference		1,000	reference	
8,48-8,67	1,137	0,673-1,920	0,631	0,889	0,513-1,540	0,674
8,68-8,89	1,691	1,014-2,821	0,044	1,153	0,661-2,010	0,616
≥8,90	3,127	1,813-5,394	<0,001	2,076	1,151-3,743	0,015
ТГ/ЛПВП	1,973	1,219-3,194	**0,006**	1,319	0,784-2,218	0,297
ТГ/ЛПВП квартили			0,170			0,268
<0,77	1,000	reference		1,000	reference	
0,77-0,90	1,094	0,644-1,859	0,740	0,727	0,421-1,256	0,253
0,91-1,06	1,280	0,767-2,138	0,345	0,861	0,504-1,473	0,585
≥1,07	1,816	1,080-3,055	0,025	0,936	0,529-1,656	0,819
ХС не-ЛПВП	1,176	0,958-1,443	0,122	0,946	0,754-1,188	0,635
АГ			**0,009**			0,801
да	1,717	1,144-2,577		0,942	0,591-1,501	
нет	1,000	reference		1,000	reference	
Семейный анамнез диабета и предиабета			0,400			0,533
да	1,372	0,657-2,865		1,275	0,593-2,743	
нет	1,000	reference		1,000	reference	
Примечание – скорректированное отношение шансов рассчитывалось с поправкой на пол, возраст, этническую принадлежность, образование, семейное положение и WHtR						

В однофакторной логистической регрессии с повышенными шансами развития предиабета были связаны гликемические показатели и параметры, отражающие ТГ-ассоциированную дислипидемию (TyG-индекс, соотношение ТГ/ЛПВП). Увеличение глюкозы натощак на 1 ммоль/л сопровождалось ростом шансов развития предиабета на 53,2%, а повышение 2-часовой глюкозы после ОГТТ – на 56,4%. Повышение уровня ОХС на 1 ммоль/л увеличивало шансы развития предиабета на 26,9%. Для ТГ увеличение на 1 ммоль/л ассоциировалось приблизительно с двукратным ростом шансов развития предиабета. Увеличение на 1

единицу TyG-индекса и соотношения ТГ/ЛПВП ассоциировалось с ростом шансов развития предиабета в 3,7 и 1,9 раза соответственно. Ассоциация низкого креатинина с предиабетом, обнаруженная в описательной статистике, не была подтверждена в логистической модели, что, вероятно, отражает влияние смешивающих факторов и различия между поперечным и продольным анализами. У лиц с АГ шансы развития предиабета были выше в 1,7 раза.

В многофакторной модели среди клинических параметров только показатель 2-х часового ОГТТ является независимым предиктором развития предиабета, эффект ГКН и ТГ-зависимых индексов исчезает после коррекции на социально-демографические параметры и маркер АО – WHtR. ГКН отражает печеночную ИР и ассоциируется АО. После коррекции на эти конфаундинг факторы эффект чистой глюкозы натощак ослабевает. Показатель 2-х часового ОГТТ чувствителен к бета-клеточной недостаточности и отражает мышечную ИР, которую WHtR не может нивелировать. Вариация 2-часового ОГТТ слабо объясняется WHtR и социально-демографическими параметрами, в связи с чем ее ассоциация сохраняется после коррекции. При анализе категориальных значений 2-часовой гликемии статистически значимая связь с риском развития предиабета выявлена только для верхнего квартиля (≥6,2 ммоль/л). Данный диапазон соответствует верхней границе нормы, непосредственно предшествующей диагностическому порогу НТГ. В нижних трех квартилях шансы развития предиабета существенно не различались, что указывает на отсутствие клинически выраженного градиента риска в пределах нормальных значений. В то же время показатели ≥6,2 ммоль/л были ассоциированы с выраженным ростом риска как в однофакторной (ОШ 3,26), так и после коррекции (ОШ 2,78) на конфаундинг факторы. Это отражает, что даже умеренное повышение 2-часовой глюкозы в высоко-нормальном диапазоне является маркером ранних НУО.

Таким образом, 2-часовой уровень глюкозы после ОГТТ является ключевым клиническим независимым предиктором развития предиабета, предоставляя дополнительную прогностическую информацию сверх социально-демографических характеристик и антропометрических маркеров. Глюкоза натощак является полезным показателем для первичного скрининга, однако она отражает преимущественно печеночную ИР, тесно связанную с АО (WHtR, ВАЖТ). После коррекции на маркеры ожирения ее эффект частично нивелируется. 2-часовая глюкоза отражает мышечную ИР и раннюю бета-клеточную дисфункцию, которые гораздо слабее объясняются антропометрическими показателями и социально-демографическими факторами. Это подтверждает его ценность как инструмента стратификации риска в скрининговых программах, особенно у лиц с нормальной глюкозой натощак, но скрытой периферической ИР.

После определения независимых предикторов развития предиабета методом логистической регрессии была оценена динамика накопления случаев во времени. Для этого использован интервальный (актуарный) метод, позволяющий учитывать интервально-цензурированные данные и анализировать изменение риска в течение всего периода наблюдения.

На рисунке 4 представлены кривые кумулятивного риска развития предиабета по возрастным категориям. По мере увеличения возраста риск предиабета возрастает, причем расхождение кривых усиливается к концу наблюдения, что отражает ускоренное накопление случаев в старших возрастных группах. Динамика подтверждает результаты регрессионного анализа, где возраст был выявлен как ключевой независимый предиктор развития предиабета.

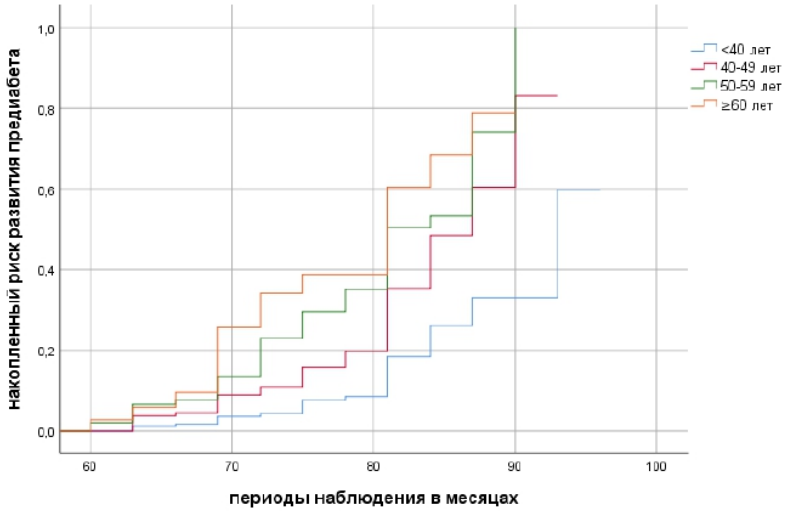


Рисунок 4 – Накопленный риск развития предиабета по возрастным категориям (интервально-цензурированные данные).

Детальные расчеты показателей риска в разрезе возрастных групп представлены в Приложении А (табл. А.2.1; А.2.2).

К концу периода наблюдения самый низкий риск наблюдается в возрастной категории младше 40 лет, наибольший – у лиц старше 60 лет, расхождение кривых усиливается с увеличением времени наблюдения. Далее представлен кумулятивный риск развития предиабета в зависимости от квартилей WHtR (рисунок 5).

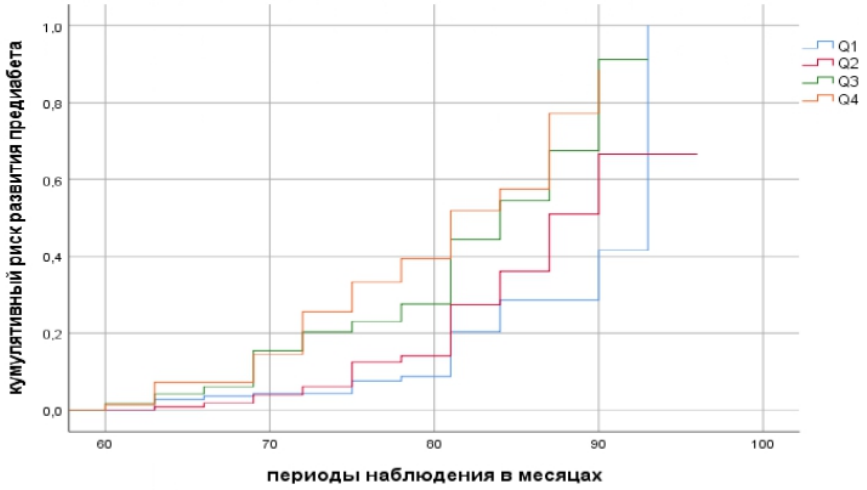


Рисунок 5 – Накопленный риск развития предиабета в зависимости от квартилей WHtR (интервально-цензурированные данные).

Кумулятивный риск развития предиабета возрастает по мере роста квартиля WHtR. Более высокие значения WHtR ассоциируются с более ранним переходом в предиабет, при этом первый квартиль соответствующий низким значениям WHtR и является самой благоприятной группой с минимальными темпами накопления риска. Детальные расчеты показателей риска в зависимости от квартилей WHtR представлены в Приложении А (табл. А.3.1; А.3.2).

Ниже представлен график отражающий кумулятивный риск развития предиабета в зависимости от квартилей глюкозы после 2-часового ОГТТ.

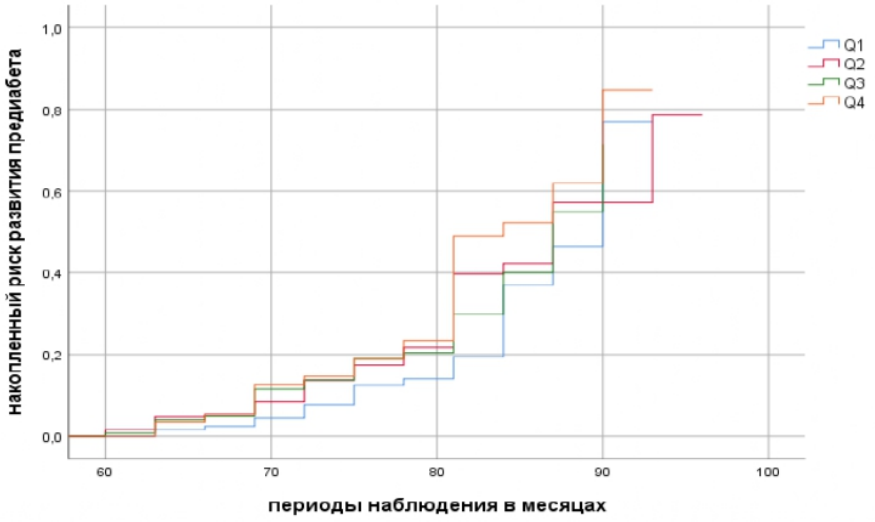


Рисунок 6 – Накопленный риск развития предиабета в зависимости от квартилей глюкозы после 2-х часового ОГТТ (интервально-цензурированные данные).

Наиболее выраженный прирост риска наблюдается в четвертом квартиле, причем после 80-го месяца кривые начинают заметно расходиться. Кривые квартилей Q_1- Q_3 располагаются близко друг к другу, особенно в интервале 60-72 месяцев, что свидетельствует об отсутствии выраженного градиента риска между ними. Таким образом, лица в четвертом квартиле имеют существенно более высокий риск развития предиабета по сравнению с нижними квартилями. На рисунке 7 представлены кривые кумулятивного риска развития предиабета в зависимости от квартилей MedDietScore. Детальные расчеты показателей риска в зависимости от квартилей ОГТТ представлены в Приложении А (табл. А.4.1; А.4.2).

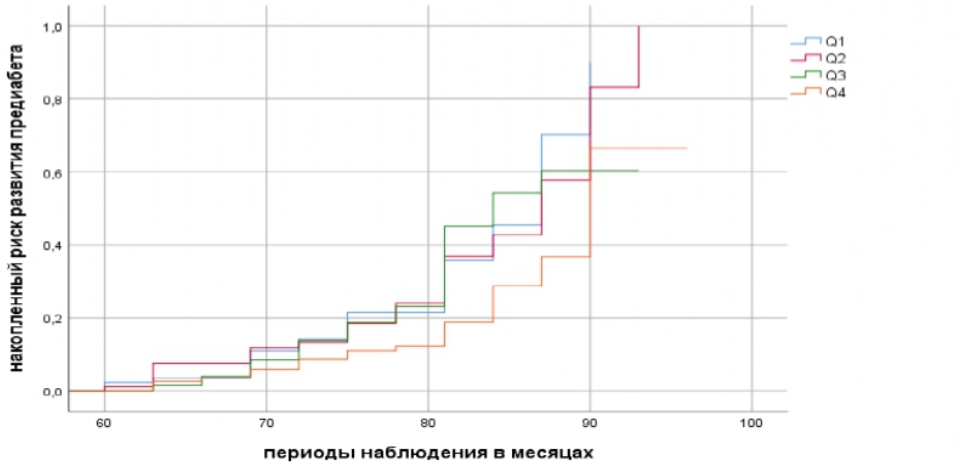


Рисунок 7 – Кумулятивный риск развития предиабета в зависимости от квартилей MedDietScore (интервально-цензурированные данные).

По данным актуарного анализа кумулятивного риска, с увеличением квартиля MedDietScore риск развития предиабета последовательно снижается. Кривые первого и второго квартилей (Q1–Q2), соответствующие низкой приверженности средиземноморской диете, располагаются выше и демонстрируют более быстрый рост риска. Напротив, кривая четвертого квартиля (Q4), отражающая наивысшую приверженность, остается самой низкой на протяжении всего периода наблюдения, что свидетельствует о минимальном накопленном риске. Таким образом, высокая приверженность средиземноморской диете (Q3–Q4) ассоциируется с наиболее благоприятным гликемическим прогнозом. Детальные расчеты показателей риска в зависимости от квартилей MedDietScore представлены в Приложении А (табл. А.5.1; А.5.2).

Обобщая результаты многофакторного анализа, независимыми предикторами 5-летнего развития предиабета в изучаемой нами выборке являлись:

1. Возраст – по сравнению с категорией <40 лет шансы развития предиабета выше в категориях 40–49 лет (ОШ 3,1), 50–59 лет (ОШ 3,8) и ≥60 лет (ОШ 3,7);
2. WHtR – каждое повышение на 0,1 единицу повышает шансы перехода в предиабет на 37%;
3. ВАЖТ – каждое увеличение толщины висцеральной жировой ткани на 10 $см^2$ повышает шансы развития предиабета на 4%;
4. 2-часовой ОГТТ – каждое уведичение уровня глюкозы после нагрузки на 1 ммоль/л повышает шансы развития предиабета на 45,7%
5. Приверженность средиземноморской диете – имела защитный эффект, каждый дополнительный балл MedDietScore снижал шансы развития предиабета на 5,7%.

На основе выявленных независимых предикторов развития предиабета сформирована финальная прогностическая модель, включающая возраст, WHtR, ВАЖТ, 2-часовую глюкозу после ОГТТ и приверженность средиземноморской диете. Для сравнения прогностического вклада различных маркеров АО были построены две альтернативные модели, каждая из которых включала только один из них (WHtR или ВАЖТ). Модель А включала возраст, WHtR, 2-часовую глюкозу ОГТТ и MedDietScore. Модель В была аналогичной по структуре, но вместо WHtR содержала ВАЖТ. Такой подход позволил избежать мультиколлинеарности и одновременно сравнить вклад каждого маркера АО в общую дискриминационную способность прогностической модели. Для обеих моделей была выполнена ROC-оценка на основе предсказанной вероятности с расчетом площади под кривой (AUC) и 95% ДИ, а также определен оптимальный порог классификации по критерию Юдена с указанием чувствительности и специфичности. ROC-кривые моделей А и В представлены на рисунке 8.

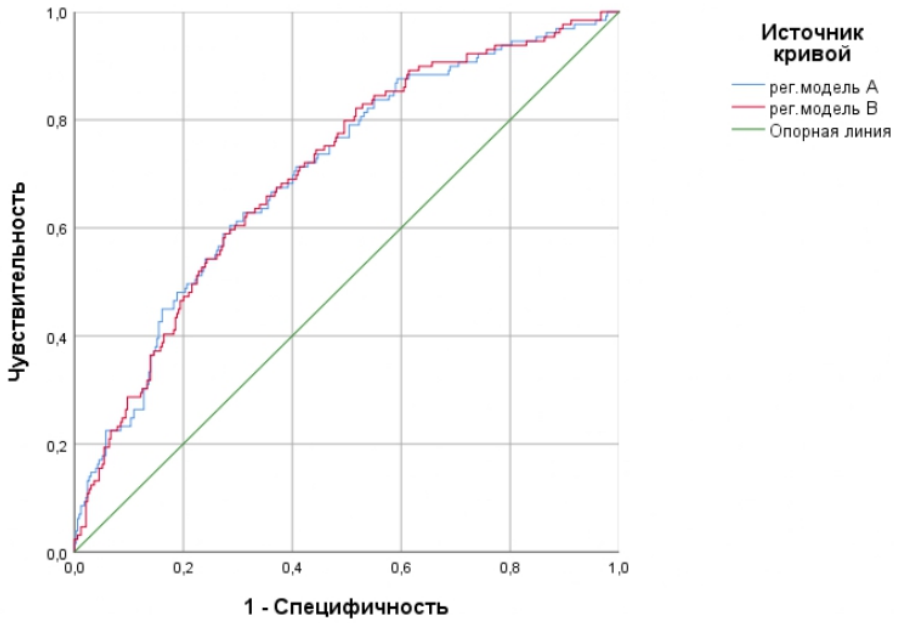


Рисунок 8 – ROC-кривые прогностических моделей: A (возраст, WHtR, ОГТТ, MedDietScore) и B (возраст, ВАЖТ, ОГТТ, MedDietScore).

На рисунке 8 представлены ROC-кривые двух финальных логистических моделей, оцененных для прогнозирования риска развития предиабета. Обе кривые расположены выше опорной линии, что свидетельствует о наличии дискриминационной способности по сравнению со случайным угадыванием. AUC для модели A составила 0,703 (95% ДИ 0,650–0,756; p<0,001), для модели B – 0,704 (95% ДИ 0,651–0,757; p<0,001), что сооветствует умеренной дискриминационной способности данных моделей (таблица 23). Различия между моделями минимальны, что указывает на сопоставимую прогностическую ценность и их одинаковую пригодность для стратификации риска. Обе модели демонстрируют схожий уровень разделения между респондентами, у которых развился предиабет, и теми, у кого он не возник.

Таблица 23 – Площадь под кривой для финальных прогностических моделей.

Финальные модели	**AUC**	**p**	**95% ДИ**
Модель A	0,703	<0,001	0,650–0,756
Модель B	0,704	<0,001	0,651–0,757
Примечание – AUC – площадь под ROC-кривой			

Умеренная предсказательная способность означает, что если взять пару людей, один из которых через 5 лет развил предиабет, а другой – нет, то модель в среднем в 7 случаях из 10 правильно определит, у кого из них риск развития предиабета выше (таблица 24). Замена WHtR на ВАЖТ не

улучшила качество классификации, что указывает на равнозначность этих маркеров в составе финального прогностического алгоритма. Модель А может рассматриваться как предпочтительная ввиду большей простоты применения в клинической практике.

Таблица 24 - Оптимальные пороги и диагностические характеристики финальных моделей.

финальные модели	порог (≥)	чувст.	Специф.	Индекс Юдена	калибровка (HL p)
Модель А	0,306	0,620	0,705	0,325	0,731
Модель В	0,309	0,628	0,705	0,333	0,738

Для сравнительной оценки предсказательной способности моделей прогнозирования предиабета был проведен ROC-анализ с расчетом статистической значимости различий площадей под кривыми по методу Де Лонга (таблица 25). Статистический анализ не выявил значимых различий между показателями диагностической точности обеих моделей (критерий Де Лонга z=-0,050; p = 0,960).

Таблица 25 - Сравнительная характеристика параметров ROC-кривых прогностических моделей

финальные модели	состав предикторов в модели	ROC-кривой (AUC±SE)	95% ДИ	Тест Де Лонга (z; p)
Модель А	возраст, WHtR, ОГТТ, MedDietScore	0,703±0,028	0,654-0,761	z= - 0,050; p=0,960
Модель В	возраст, ВАЖТ, ОГТТ, MedDietScore	0,704±0,028	0,657-0,763	

С практической точки зрения модель с WHtR является более удобной для применения в условиях первичного звена. Показатель WHtR легко рассчитывается и интерпретируется, при этом используется единый порог для мужчин и женщин. Дополнительным преимуществом является простота объяснения пациентам: «окружность талии не должна превышать половину роста», что способствует лучшему пониманию риска и вовлеченности пациентов в модификацию образа жизни. Калибровка модели А была удовлетворительной: значение теста Хосмера–Лемешова p=0,731 свидетельствует об отсутствии статистически значимых расхождений между предсказанными вероятностями и фактической частотой события. Оптимальный порог по индексу Юдена составил 0,306 по предсказанной вероятности; значения выше данного порога интерпретируются как повышенный риск развития предиабета. В таблице 26 представлены скорректированные ОШ для факторов финальной модели, предсказывающей развитие предиабета у лиц с исходной НГ.

Таблица 26 – Скорректированные ОШ для факторов финальной модели предсказывающей развитие предиабета у лиц с исходной НГ.

Предикторы	сОШ	95% ДИ	p
возраст			0,003
<40 лет	1,000	reference	
40-49 лет	1,908	1,147-3,173	0,013
50-59 лет	2,383	1,367-4,152	0,002
≥60 лет	3,250	1,570-6,728	0,001
MedDietScore			0,001
<20	2,685	1,543-4,672	<0,001
20-22	2,380	1,330-4,261	0,004
23-27	2,046	1,205-3,475	0,008
≥28	1,000	reference	
ОГТТ ммоль/л			0,011
<5,0	1,000	reference	
5,0-5,4	1,199	0,679-2,115	0,532
5,5-6,1	1,028	0,594-1,779	0,927
≥6,2	2,371	1,296-4,338	0,005
WHtR			0,213
<0,53	1,000	reference	
0,53-0,58	1,342	0,750-2,401	0,322
0,59-0,64	1,839	1,028-3,290	0,040
≥0,65	1,343	0,700-2,575	0,375

С целью определения оптимального порогового значения индекса WHtR для прогнозирования риска развития предиабета в исследуемой популяции Туркестанской области нами был выполнен ROC-анализ. Согласно полученным результатам, площадь под ROC-кривой для индекса WHtR составила AUC = 0,744±0,045 с 95% ДИ 0,656-0,832. Данный показатель указывает на хорошее прогностическое качество и высокую разделительную способность модели ($p < 0,001$).

При использовании критерия Юдена была установлена оптимальная региональная точка отсечения, составившая 0,57. При данном пороге чувствительность метода составила 66,7%, а специфичность — 55,9%. Смещение точки отсечения в большую сторону по сравнению с общепринятым мировым стандартом (0,5) отражает антропометрическую специфику популяции Туркестанской области, для которого характерна манифестация метаболических нарушений при более выраженных показателях абдоминального ожирения.

Вектор нарастания метаболического риска, выявленный в ROC-анализе, полностью подтверждается и при углубленном многофакторном логистическом регрессионном анализе (Таблица 26). Так, в диапазоне, непосредственно предшествующем и включающем точку отсечения (WHtR 0,53–0,58), повышение риска еще не достигает уровня статистической значимости ($p = 0,322$). Однако при переходе критической границы и достижении интервала 0,59–0,64 отмечается статистически значимый

скачок: шансы развития предиабета у лиц с исходной нормогликемией возрастают в 1,839 раза (95% ДИ 1,028–3,290; p = 0,040).

Таким образом, сочетанная интерпретация результатов позволяет утверждать, что критическая зона манифестации метаболического риска для нашей когорты находится в узком диапазоне 0,57–0,59, что обосновывает целесообразность применения данных параметров при скрининге на уровне ПМСП.

Финальная логистическая модель, включающая возрастные категории, квартиль WHtR, квартиль 2-часовой глюкозы и квартиль MedDietScore, позволила оценить независимые эффекты основных факторов риска при их совместном учете. Возраст сохранил высокую статистическую значимость. Участники 40–49 лет имели в 1,9 раза, 50–59 лет – в 2,4 раза, а ≥60 лет – в 3,3 раза более высокие шансы развития предиабета по сравнению с группой <40 лет, что подтверждает выраженный возраст-ассоциированный градиент риска. Показатель 2-часового ОГТТ оставался независимым предиктором, причем только самый высокий квартиль был статистически значим (ОШ=2,37; p=0,005). Приверженность средиземноморской диете выступила устойчивым предиктором, низкие и умеренные уровни приверженности увеличивали риск развития предиабета в 2,0–2,5 раза по сравнению с высоким уровнем. WHtR как блок статистически не достиг порога значимости (p=0,213), однако категория WHtR 0,59–0,64 оставалась предиктором развития предиабета (ОШ=1,84; p=0,040). Это отражает частичное сохранение эффекта АО при одновременном учете других метаболически связанных факторов.

ОШ отражает вклад факторов в вероятность развития предиабета в рамках модели, однако сами по себе они не позволяют оценить, насколько хорошо модель различает людей с последующим развитием предиабета и без него. Поэтому дополнительно была изучена дискриминационная способность этой же модели с использованием ROC-анализа. Ниже представлены сводные показатели точности модели А для выбранных порогов вероятности (таблица 27). Модель присваивает вероятность развитие предиабета для каждого человека при выбранном пороге, при превышении порога наблюдение классифицируется как положительное (ожидается развитие предиабета), при значении ниже порога – как отрицательное (ожидается сохранение НГ).

Таблица 27 – Операционные характеристики модели А при оптимальном пороге отсечения.

Порог	**Se**	**Sp**	**PPV**	**NPV**
0,500	0,550	0,741	0,43	0,81
0,306 (Юден)	0,620	0,705	0,45	0,83

По данным таблицы 26 модель А классифицирует участников следующим образом:

– чувствительность 0,620 означает, что модель правильно выявляет 62% всех случаев предиабета;
– специфичность 0,705 означает, что модель правильно определяет 70,5% участников, у которых предиабет не развился. При таком пороге прогностическая модель работает более чувствительно и пропускает меньше случаев.

Для оценки прогностической значимости модели, помимо чувствительности и специфичности, были рассчитаны положительная и отрицательная прогностические ценности (PPV и NPV) при выбранных порогах вероятности. Для наглядной демонстрации работы прогностической модели в исследуемой выборке приведена матрица классификации (таблица 28). Она позволяет оценить, насколько точно модель прогнозирует реальные наблюдения с учетом фактической распространенности предиабета.

Таблица 28 – Матрица классификации модели А (n=458, развитие предиабета=129, сохранение НГ=329).

Фактические данные	**прогноз модели А**		**всего**
	развитие предиабета	сохранение НГ	
порог 0,500			
развитие предиабета	TP = 71	FN = 58	129
сохранение НГ	FP = 85	TN = 244	329
всего	156	302	458
порог 0,306 (Юден)			
развитие предиабета	TP = 80	FN = 49	129
сохранение НГ	FP = 96	TN = 233	329
всего	176	282	458

Прогностическая модель правильно выявляет 80 из 129 случаев развития предиабета, пропуская 49 случаев. Положительная прогностическая ценность составляет 45% - то есть среди участников для которых модель предсказала развитие предиабета, он реально возник у 45%. Отрицательная прогностическая ценность составляет 83%, что означает – среди тех, кому модель предсказала сохранение НГ, в 83% случаев предиабет действительно не развился.

Особую практическую значимость представляет высокая отрицательная прогностическая ценность модели — 83%. Это означает что модель надежно идентифицирует лиц с низким риском, что позволяет сосредоточить ресурсы первичной медико-санитарной помощи на группах максимального риска и избежать избыточного обследования. Положительная прогностическая ценность в популяционных скрининговых моделях закономерно ниже клинических моделей, поскольку напрямую зависит от распространенности исхода в популяции. При распространенности предиабета 28% значение PPV 45% является ожидаемым результатом и не свидетельствует о слабости модели. Для

скрининговых инструментов приоритетным показателем является NPV — способность надежно исключить риск — который в нашей модели составил 83%

Таким образом, у 27,9% лиц с исходной НГ развился предиабет в течение 5-летнего периода наблюдения. После поправки на смешивающие факторы независимыми предикторами 5-летнего развития предиабета являлись:

- возраст старше 40 лет;
- маркер АО – WHtR – каждое увеличение на 0,1 повышает шансы развития предиабета на 37%;
- знечение ОГТТ в диапазоне 6,2-7,7 ммоль/л, при котором ОШ составил 2,8;
- приверженность средиземноморской диете оказывала защитный эффект, каждый дополнительный балл по MedDietScore снижает шансы на 5-6%.

Прогностическая модель, включающая возраст, WHtR, результаты ОГТТ и MedDietScore, продемонстрировала умеренную дискриминационную способность (AUC=0,703), а также удовлетворительную калибровку (соответствие модели наблюдаемым данным). При оптимальном пороге отсечения по индексу Юдена модель демонстрирует чувствительность 62% и отрицательную прогностическую ценность 83%. Высокая отрицательная прогностическая ценность (83%) позволяет с достаточной уверенностью исключить риск развития предиабета у лиц с низкой предсказанной вероятностью, что важно для рационального использования ресурсов ПМСП.

Модель может применяться в условиях первичного звена для стратификации риска и выделения групп повышенного риска развития предиабета (кого отправить на обследование), однако она не предназначена для постановки диагноза. Модель предназначена для скрининга и стратификации риска — то есть для выявления лиц которым показано дальнейшее лабораторное обследование. Окончательный диагноз предиабета устанавливается исключительно на основании лабораторных критериев в соответствии с действующими клиническими протоколами. Практическая ценность исследования заключается прежде всего в идентификации независимых предикторов предиабета — возраста, WHtR, постнагрузочной гликемии и приверженности средиземноморской диете. Именно эти факторы легли в основу модифицированного диагностического алгоритма. ROC-анализ и оценка операционных характеристик модели выполнены для подтверждения ее статистической состоятельности в соответствии с требованиями к прогностическим моделям в клинической эпидемиологии.

Во втором разделе диссертационной работы оценена 5-летняя динамика перехода из состояния НГ в предиабет. В целом результаты второй задачи показали, что переход от НГ в предиабет в течение 5-летнего периода наблюдения является частым явлением и затрагивает

более четверти обследованной когорты. В когорте, состоящей из 461 человека, 71,4% сохранили НГ, у 27,9% развился предиабет, а у 0,7% – СД2. В структуре предиабета преобладала НГН, составляя 77,5%, частота НТГ и НГН+НТГсоставила 2,3% и 20,2% соответственно. По данным актуарного анализа кумулятивного риска, с увеличением длительности наблюдения риск развития предиабета возрастает.

По результатам нашего исследования кумулятивная частота перехода из НГ в предиабет составила 27,9% за 5 лет, что ориентировочно соответствует 5,6% годовому переходу (при допущении постоянного ежегодного риска). В исследовании Choi и соавторов годовая вероятность перехода от НГ в НГН и НТГ была оценена в 4,2% и 10,2% соответственно [134]. В исследовании POP-ABC среди популяции США годовая конверсия НГ в предиабет составила 4,2% [74]. В работе Sallar и соавторов указано, что среди лиц с исходной НГ 62 % за 10 лет перешли в предиабет, что дает ориентировочно 6,2 % ежегодную частоту перехода к дисгликемии [135]. В исследовании Muhammad Abdul-Ghani и соавторов у 24,7% участников с исходной НГ отмечалось развитие предиабета, что соответствует 3,3% годовой конверсии [136]. Исследование DPP сообщает, что в среднем около 11% лиц с предиабетом ежегодно в течение трехлетнего периода наблюдения заболевают СД2 [137].

Наша оценка годовой вероятности развития предиабета у лиц с исходной НГ (5,6% в год) вписывается в международный диапазон и сопоставима с данными крупных когорт. Разброс оценок в литературе обусловлен различиями критериев диагностики предиабета, характеристик изучаемой популяции и длительности наблюдения. Развитие предиабета чаще наблюдалось у мужчин, среди участников старше 40 лет, у лиц состоящих в браке, а также при более высоких значениях ИМТ, ОТ, ОБ, WHR, WHtR, ВАЖТ, и при низкой приверженности средиземноморской диете. Участники, у которых развился предиабет, имели исходно более высокие показатели ГКН, ОГТТ, ТГ, TyG-индекса и ХС не-ЛПВП. В однофакторной бинарной логистической регрессии статистически значимую связь с развитием предиабета демонстрировали такие факторы как – пол, возраст, семейное положение, ИМТ, ОТ, АО, WHR, WHtR, ВАЖТ, MedDietScore, ГКН, ОГТТ, ОХС, ТГ, TyG-индекса и ТГ/ЛПВП. После коррекции на смешивающие факторы в многофакторной логистической регрессии статистически значимыми предикторами развития предиабета оставались только возраст, WHtR, ВАЖТ, MedDietScore и ОГТТ.

Мы построили две финальные прогностические модели, одну с использованием WHtR, вторую – с включением ВАЖТ. Обе модели показали одинаковую дискриминационную способность (AUC около 0,70). Это означает, что добавление ВАЖТ не улучшает качество прогноза по сравнению с простым клиническим маркером WHtR. Поэтому для практического применения целесообразно использовать WHtR – он проще,

быстрее измеряется и не требует сложных расчетов. Независимая ассоциация WHtR и ВАЖТ с риском развития предиабета подчеркивает ключевую роль центрального и висцерального ожирения в патогенезе НУО. WHtR представляет собой интегральный маркер АО. Каждое его увеличение на 0,1 сопровождалось ростом шансов развития предиабета на 37% после поправки на конфаундеры. В отличие от ИМТ, ОТ и WHR, показатель WHtR оставался статистически значимым в многомерной модели, что указывает на его более высокую чувствительность к ранним метаболическим нарушениям, связанным с центральным типом ожирения. ВАЖТ, рассчитанный по формуле Bonora, является суррогатным маркером висцеральной жировой ткани. Он также сохранял независимую прогностическую значимость, каждое увеличение на 10 см² увеличивало риск предиабета на 4%. Висцеральная жировая ткань обладает выраженной метаболической активностью – усиливает печеночную и мышечную ИР, увеличивает приток свободных жирных кислот, индуцирует хроническое воспаление. Поэтому ВАЖТ отражает биологический компонент риска, который не полностью улавливается антропометрическими измерениями. Таким образом, построенная модель имеет умеренную дискриминационную способность и может быть использована в качестве инструмента стратификации риска предиабета в первичной медико-санитарной помощи, однако не предназначена для постановки диагноза.

Состояние предиабета развивается на фоне ИР. Печеночная ИР преобладает при НГН и проявляется преимущественно повышением глюкозы натощак. При НТГ доминирует периферическая, мышечная ИР, при которой нарушается утилизация глюкозы мышечной тканью, которая сопровождается повышенными значениями как ГКН, так и ОГТТ. Печеночная ИР ассоциируется с центральным ожирением, при котором усиливается портальная доставка свободных жирных кислот и провоспалительных медиаторов в печень. Это приводит к снижению чувствительности печеночной ткани к инсулину, неконтролируемой эндогенной продукции глюкозы при еще сохраненной функции бета-клеток [138,139, стр.41]. В нашей изучаемой выборке преобладала НГН, являющаяся более ранней и относительно благоприятной формой дисгликемии по сравнению с НТГ и комбинацией НГН+НТГ. Такая структура предиабета указывает, что изучаемая популяция находится в относительно благоприятной метаболической позиции. При доминировании НГН сохраняется «профилактическое окно», поскольку именно эта форма предиабета чаще регрессирует в НГ по сравнению с другими подтипами.

Результаты нашего исследования показали, что предиабет чаще развивается у лиц старше 40 лет, при этом наблюдается выраженный тренд – с увеличением возраста возрастает и частота встречаемости предиабета. Аналогичные выводы представлены Ayla M Tourkmani и соавторами, которые сообщили что, возраст, пол, ИМТ, синдром

поликистозных яичников и АГ являются независимыми факторами риска развития предиабета [73]. В недавно опубликованной работе сообщается о повышенном риске развития предиабета у лиц с высокими значения ОГТТ [138]. В индонезийской выборке диастолическое АД и TyG-индекс оказались значимыми предикторами развития предиабета [140]. В исследовании Well-Being and Aging Study авторы установили, что TyG-индекс является сильнейшим предиктором предиабета в колумбийской популяции [88]. Сходные результаты представлены исследователями из Индии, где более высокие значения TyG-индекса также ассоциировались с развитием дисгликемии [141]. В ряде других исследований развитие предиабета статистически значимо ассоциировалось с более высокими показателями ИМТ, ОТ, старшим возрастом и курением [137]. В исследовании Biracial Cohort of Free-Living Adults основными предикторами перехода от НГ в предиабет также выступали ИМТ и ОТ [142].

Ожирение признано одним из ключевых факторов развития СД2. ИМТ характеризует общее ожирение, но не отражает распределение жировой ткани, в частности висцерального и абдоминального жира, которые имеют более тесную связь с НУО. Традиционно для оценки АО используют ОТ и отношение талии к бедрам (WHR). Однако эти показатели не учитывают рост, что может приводить к недооценке риска у людей низкого роста и переоценке у высоких. В ряде исследований показано, что по сравнению с ОТ и WHR соотношение ОТ к росту (WHtR) является более точным показателем висцерального жира . В нашем исследовании более высокие квартили WHtR были связаны с увеличением вероятности развития предиабета. Аналогичные выводы представлены в когортном исследовании, проведенном в Китае, где WHtR выступал независимым предиктором развития НГН [143]. В другом проспективном китайском исследовании была оценена прогностическая значимость ИМТ, WHR, WHtR для различных форм предиабета. Все три показателя обладали прогностической ценностью, однако наиболее сильным предиктором оказался именно WHtR. Пороговая AUC 0,52, установленная в этом исследовании, сопоставима с нашими результатами. В нашей когорте значение WHtR выше 0,59 было связано с повышенными шансами развития предиабета [144].

В нашей выборке низкая приверженность средиземноморской диете была связана с повышенной вероятностью 5-летнего развития предиабета у лиц с исходной НГ. Каждый дополнительный балл по MedDietScore снижал шансы развития предиабета на 5,9%. Аналогичные результаты получены в исследовании Peyman Sarsangi и соавторов, где каждое увеличение балла средиземноморской диеты было связано с 3% снижением риска диабета [145]. В исследовании PLUS (Польша) сообщалось, что каждый дополнительный балл уменьшал риск развития предиабета на 10% [146]. Средиземноморская диета представляет собой

модель питания с высоким потреблением оливкового масла, цельнозерновых злаков, бобовых, овощей и фруктов, умеренным потреблением вина, рыбы и молочных продуктов и низким потреблением птицы, красного мяса, продуктов высокой степени переработки, очищенных зерновых и сахара. Ее защитный эффект в отношении гипергликемии подтвержден многочисленными исследованиями. Механизмы включают улучшение чувствительности к инсулину, снижение эндотелиальной дисфункции и воспалительных маркеров, а также повышение антиоксидантных факторов. Средиземноморская диета также способствует улучшению липидного профиля, АД и ассоциирована со снижением экспрессии проатерогенных генов, участвующих в воспалении сосудистой стенки и тромбогенезе [90]. Наряду с исследованиями, демонстрирующими низкую приверженность средиземноморской диете у лиц с предиабетом, в литературе представлены и отличающиеся результаты. В исследовании Mollerussa приверженность средиземноморской диете не различалась между группами НГ и предиабета, тогда как факторами риска в исследуемой популяции выступали - возраст, дислипидемия и ИМТ. Следует учитывать, что в данном исследовании предиабет определялся исключительно по уровню 2-часового ОГТТ. Это может объяснить отсутствие различий, поскольку НГН и НТГ отражают разные варианты ИР. НГН как известно связана с печеночной ИР, которая в большинстве случаев связана с ожирением и неправильным питанием, в основе же НТГ лежит ранняя дисфункция бета-клеток и мышечная ИР [147].

Средиземноморская диета, сформировавшаяся в странах, расположенных вокруг Средиземного моря – преимущественно в Греции, Италии и Испании, основана на высоком потреблении оливкого масла, фруктов, овощей, бобовых, цельнозерновых продуктов и орехов, при ограничении красного и переработанного мяса. Ее распространение исторически связано с традиционным выращиванием оливковых деревьев в средиземноморском климате. Исследования показывают, что более высокая приверженность MedDiet ассоциируется со снижением общей смертности примерно на 23%. Эта диета обеспечивает поступление ключевых нутриентов и биологически активных соединений, необходимых для поддержания оптимального метаболического здоровья. Значительная часть калорий при средиземноморской диете поступает из жиров, главным образом мононенасыщенных жирных кислот, содержащихся в оливковом масле. Важным компонентом также являются омега-3 жирные кислоты из рыбы и орехов, а также пробиотики из ферментированных продуктов (сыр, йогурт). Эти компоненты действуют синергично, улучшая метаболические пути и физиологическое состояние организма. Среди заметных преимуществ – улучшение антиоксидантного профиля, снижение уровня липидов в крови, улучшение гликемического контроля, регуляция АД, уменьшение воспаления и свертываемости

крови, а также модуляция экспрессии генов . В конечном итоге эти эффекты способствуют снижению риска хронических заболеваний, таких как диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания, способствуют поддержанию здорового веса и улучшают общее состояние обмена веществ, продолжительность и качество жизни благодаря защитному эффекту средиземноморской диеты. Ключевые компоненты, связанные с профилактикой предиабета, включают полезные жиры (мононенасыщенные и полиненасыщенные), высокий уровень флавоноидов и антиоксидантов во фруктах и овощах, а также высокое содержание клетчатки, особенно в цельнозерновых продуктах и продуктах с низким гликемическим индексом. Эти питательные вещества обладают антиоксидантным, противовоспалительным и антихолестериновым действием, улучшают чувствительность к инсулину, регулируют уровень глюкозы в крови, уменьшают хроническое воспаление, модулируют микробиом кишечника и способствуют контролю веса. В совокупности эти механизмы улучшают метаболизм глюкозы и значительно снижают риск перехода предиабета в диабет [148].

В проведенном нами исследовании отмечается значительная частота развития предиабета у лиц с исходной НГ. В структуре предиабета преобладала НГН, которая является более ранней и потенциально обратимой формой дисгликемии, что указывает на возможности реверсии гипергликемии. Накопленный риск возрастает с увеличением времени наблюдения, участники в более старших возрастных группах подвержены раннему развитию предиабета. Назависимыми факторами развития предиабета у лиц с исходной НГ являются возраст, маркер центрального ожирения WHtR, средиземноморская диета и 2-х часовой ОГТТ. Эти данные согласуются с современными представлениями о роли висцерального жира, ИР и подкрепляют целесообразность скрининга предиабета ориентированного на WHtR, ОГТТ у лиц старше 40 лет, а также профилактических мероприятий направленных на снижение АО и изменение пищевых привычек.

3.3 Оценка естественного течения предиабета с определением факторов, ассоциированных с его регрессией в нормогликемию, среди жителей Туркестанской области на основе данных 5-летнего проспективного наблюдения

Предиабет рассматривается как промежуточное состояние между НГ и СД2, характеризующееся повышенным риском последующего развития манифестного диабета и нередко выступающее в качестве его предиктора. Наряду с прогрессированием предиабета в диабет, возможна и обратная динамика – регрессия предиабета в НГ. Этот процесс имеет важное клиническое значение, поскольку отражает пластичность метаболического состояния и демонстрирует, что ранние НУО могут быть вполне обратимы. Несмотря на то, что предиабет традиционно рассматривается через призму

риска прогрессирования в диабет, в последние годы растет интерес к его обратимой природе. В отличие от факторов, связанных с прогрессированием предиабета, факторы его регрессии являются малоизученными. Между тем, понимание факторов, способствующих регрессии предиабета в НГ имеет не только академическую ценность, но и высокую практическую значимость для разработки эффективных профилактических стратегий. В настоящем исследовании, помимо оценки предикторов развития предиабета, были проанализированы социально-демографические, антропометрические, клинические и поведенческие факторы, ассоциированные с повышенной вероятностью регрессии предиабета в НГ. Выявление этих факторов позволяет не только точнее выделять группы, наиболее восприимчивые к профилактическим мерам, но и оптимизировать затраты, ориентируя вмешательства на те направления, которые действительно повышают вероятность возврата в НГ.

В современной литературе принято различать спонтанную регрессию предиабета возникающую без фармакологического вмешательства и индуцированную, являющуюся результатом применения сахароснижающих препаратов. В нашей работе изучался феномен спонтанной регрессии. На исходном этапе исследования 2012–2014 гг. национальный клинический протокол диагностики и лечения предиабета в Республике Казахстан отсутствовал, что обусловило отсутствие специфической медикаментозной терапии предиабета у участников исследования. Таким образом все зарегистрированные случаи регресса предиабета могут расцениваться как преимущественно спонтанная регрессия отражающая естественное течение предиабета без фармакологического вмешательства.

Группу предиабета составили 122 участника с исходным предиабетом, из которых 91% имели изолированную НГН, 7,4% - изолированную НТГ и 1,6% - сочетанную форму НГН+НТГ (рисунок 9).

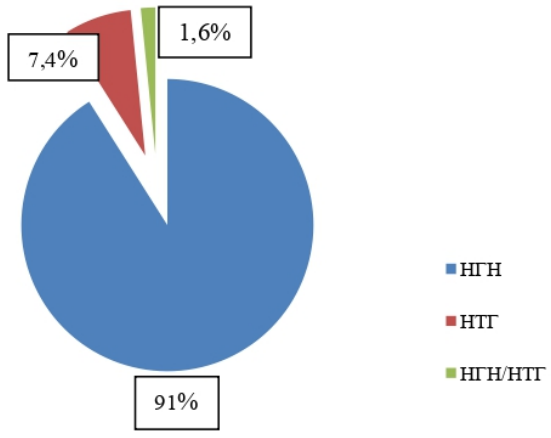


Рисунок 9 – Структура исходного предиабета по подтипам нарушений углеводного обмена.

В таблице 29 представлено распределение 5-летних исходов среди участников с исходным предиабетом. Для каждой доли указаны 95% ДИ, дополнительно приведены ориентировочные годовые вероятности для групп регресса в НГ и прогрессирования в СД2, при допущении постоянного годового риска.

Таблица 29 – Распределение исходов у лиц с исходным предиабетом за 5-летний период наблюдения.

Исход предиабета	**n**	**5-летняя кумулятивная доля**		**годовая вероятность перехода** (аппроксимация)
		%	95% ДИ	%
регресс в НГ	62	50,8	41,6-60,0	13,2
персистенция предиабета	44	36,1	27,6-45,3	-
прогрессирование в СД2	16	13,1	7,7-20,4	2,8

В течение 5-летнего периода наблюдения отмечались следующие динамические изменения: у 50,8% (95% ДИ 41,6-60) участников с исходным предиабетом зафиксирована регрессия в НГ, 36,1% (95% ДИ 27,6-45,3) оставались в состоянии предиабета, у 13,1% (95% ДИ 7,7-20,4) наблюдалось прогрессирование до СД2 (таблица 28). Следует отметить, что доля участников, прогрессировавших в диабет, была выше среди лиц с исходным предиабетом по сравнению с участниками с НГ.

Возврат в НГ у лиц предиабетом встречался существенно чаще прогрессии, а персистенция – чаще прогрессии. Ориентировочная годовая вероятность перехода из предиабета в СД2 составила 2,8%, для регресса в НГ 13,2%.

Естественное течение предиабета анализировалось по видам НУО (рисунок 13). Участники с исходным предиабетом были разделены на группы с изолированной НГН, НТГ, а также с комбинированной формой НГН+НТГ. Наиболее частым типом НУО являлась НГН, реже встречалась НТГ, а сочетанная форма НГН+НТГотмечалась лишь у 1,6% участников.

Среди участников с изолированной НГН у 53,2% наблюдался возврат в состояние НГ, 33,3% оставались в состоянии предиабета, а у 13,5% пациентов развился СД2. Структура предиабета при этом изменилась, 67,6% продолжали иметь изолированную НГН, 10,8% - изолированную НТГ, а 21,6% - сочетанный вариант предиабета.

В группе участников с изолированной НТГ и комбинированной НГН+НТГ регресс в НГ наблюдался у 27,3%, у 63,6% состояние предиабета сохранялось, а у 9,1% отмечалось прогрессирование в СД2. Таким образом, наибольшая вероятность регрессии в НГ характерна для лиц с изолированной НГН, тогда как сочетанные формы предиабета реже возвращались в НГ и чаще персистируют.

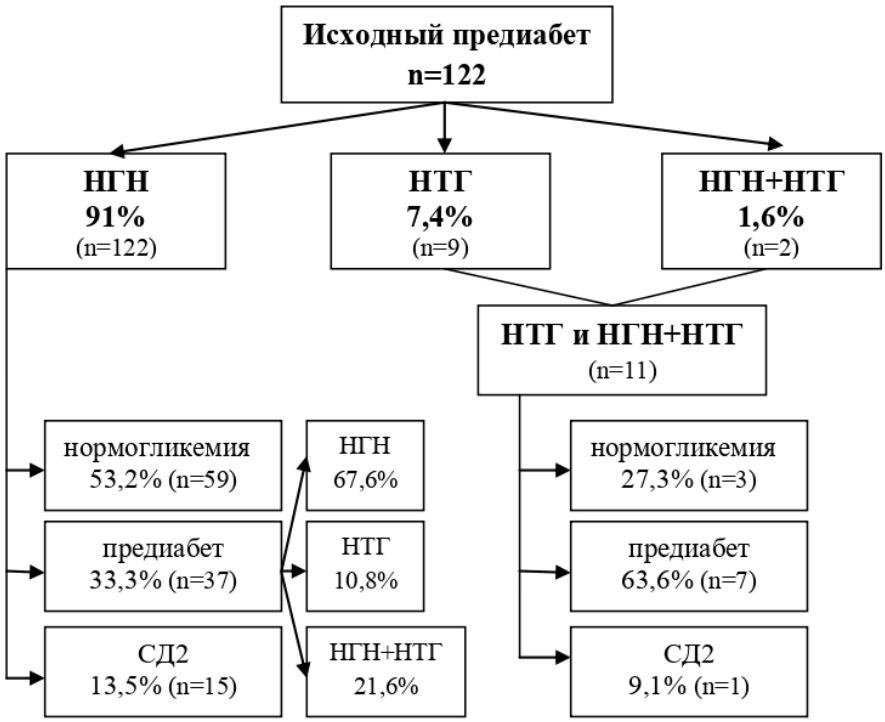


Схема 2 - Распределение нарушений углеводного обмена в течение динамического наблюдения у пациентов с предиабетом в первичном исследовании.

По итогам анализа естественного течения предиабета выявлено, что более чем у половины участников с исходным предиабетом отмечалась регрессия в НГ (50,8%), у 36,1% предиабет сохранялся, а у 13,1% наблюдался переход в СД2. Наряду с этим в динамике фиксировалось увеличение доли сочетанных форм, что отражает тенденцию к утяжелению НУО у части участников.

Ниже представлена матрица переходов исходного предиабета в зависимости от подтипа за 5-летний период наблюдения.

Таблица 30 – Матрица переходов исходного предиабета в зависимости от подтипа за 5-летний период наблюдения.

Исход предиабета	**исходная НГН**			**исходная НТГ и НГН+НТГ**		
	% (n)	95% ДИ	годовая вероят-ность перехода	% (n)	95% ДИ	годовая вероят-ность перехода
регресс в НГ	53,2(59)	43,4-62,7	14,1	27,3(3)	10,8-61,3	6,2
персистенция предиабета	33,3 (37)	24,7-42,9		63,6 (7)	30,8-89,1	
прогрессирование в СД2	13,5 (15)	7,8-21,3	2,9	9,1 (1)	0,2-41,3	1,9
Точный критерий Фишера (Freeman–Halton) p=0,160						

Несмотря на отсутствие статистической значимости по критерию Фишера (p=0,160), обусловленное малым объемом выборки фенотипа НТГ, выявлена отчетливая клиническая тенденция. Широкие доверительные интервалы в группе НТГ указывают на необходимость дальнейшего накопления данных, однако уже сейчас наблюдается двукратное различие в частоте регресса (27,3% против 53,2%) и выраженное преобладание персистенции (63,6% против 33,3%). Это позволяет рассматривать НТГ как более стабильный и менее склонный к спонтанному выздоровлению фенотип.

Матрица переходов демонстрирует распределение исходов предиабета в зависимости от его подтипа. У участников с исходной НГН регрессия в НГ наблюдалась чаще — 53,2%, тогда как персистенция предиабета встречалась реже – 33,3%, а прогрессирование в СД2 – 13,5%. При НТГ и НГН+НТГ регресс отмечался лишь у 27,3%, в то время как большинство (63,6%) сохраняли состояние предиабета; прогрессирование в диабет наблюдалось у 9,1%. Годовая вероятность регрессии также была выше среди лиц с исходной НГН (14,1% против 6,2%), что подтверждает более благоприятный характер данного подтипа по сравнению с НТГ и смешанными формами.

Далее была проведена оценка исходных социально-демографических характеристик участников с регрессией и без регрессии предиабета в течение 5-летнего периода наблюдения (таблица 31).

Таблица 31 – Исходные социально-демографические характеристики участников с регрессией и без регрессии предиабета за 5-летний период наблюдения.

Переменные	**исходный предиабет** n=122		p
	без регрессии	с регрессией	
	n=60	n=62	
пол			**0,018**
мужчины	70,8 (17)	29,2 (7)	
женщины	43,9 (43)	56,1 (55)	
возраст	49,62±10,8	43,26±10,2	**0,001**
возрастные категории			**0,019**
<40 лет	36,8 (14)	63,2 (24)	
40-49 лет	41,4 (12)	58,6 (17)	
50-59 лет	53,8 (21)	46,2 (18)	
≥60 лет	81,3 (13)	18,8 (3)	
образование			0,105
высшее/незак.высшее	42,2 (27)	57,8 (37)	
среднее/ниже среднего	56,9 (33)	43,1 (25)	
национальность			0,134
казахи	46,0 (46)	54,0 (54)	

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4
другие	63,6 (14)	36,4 (8)	
семейное положение			0,699
состоит в браке	50,0 (50)	50,0 (50)	
не состоит в браке	45,5 (10)	54,5 (12)	
семейный анамнез СД2 и предиабета			0,315
да	63,6 (7)	36,4 (4)	
нет	47,7 (53)	52,3 (58)	

Сравнение исходных социально-демографических характеристик показало, что участники с регрессией предиабета отличались от тех, у кого регрессии не произошло. Лица с регрессией были статистически значимо более молодыми (43,3 года против 49,6 года; p=0,001). В возрастных подгруппах регрессия чаще наблюдалась у участников младше 50 лет, тогда как лица ≥60 лет преимущественно оставались в состоянии предиабета. По гендерным различиям выявлено, что женщины чаще демонстрировали регрессию, тогда как мужчины – сохранение предиабета (p=0,018). По уровню образования, этнической принадлежности, семейному положению и семейному анамнезу статистически значимых различий не отмечено. Таким образом, среди социально-демографических факторов регрессия предиабета была связана главным образом с молодым возрастом и женским полом.

В таблице 32 описаны факторы образа жизни и антропометрические характеристики групп с регрессией и без регрессии предиабета в течение 5-летней динамики наблюдения.

Таблица 32 – Поведенческие факторы риска и антропометрические характеристики участников с регрессией и без регрессии предиабета за 5-летний период наблюдения.

Параметры	**исходный предиабет** n=122		
	без регрессии	с регрессией	**p**
	n=60	n=62	
курение			**0,026**
нет	47,0 (55)	53,2 (62)	
да	100,0 (5)	0 (0)	
употребление алкоголя			0,051
да	37,2 (18)	62,8 (27)	
нет	55,7 (44)	44,3 (35)	
Уровень физической активности			0,205
низкий	48,8 (20)	51,2 (21)	
средний	50,7 (34)	49,3 (33)	
высокий	22,2 (2)	77,8 (7)	
ИМТ кг/м^2	29,6±5,2	29,4±5,6	0,894

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4
категории ИМТ			0,889
норма	51,9 (14)	48,1 (13)	
избыточный вес	46,2 (18)	53,8 (21)	
ожирение	50,0 (28)	50,0 (28)	
ОТ см	97,3±11,7	95,6±13,3	0,446
АО			0,242
да	36,8 (7)	63,2 (12)	
нет	51,5 (53)	48,5 (50)	
ОБ см	110,1±10,3	107,9±11,2	0,280
WHR	0,88±0,06	0,88±0,06	0,771
WHtR	0,60±0,07	0,59±0,08	0,771
ВАЖТ, см^2	153,7±68,4	134,7±74,5	0,145
ПКЖТ, см^2	438,1±185,6	462,5±166,4	0,120
уровень стресса			**0,006**
низкий	22,2 (6)	77,8 (21)	
умеренный	56,5 (52)	43,5 (40)	
значительный	66,7 (2)	33,3 (1)	
MedDietScore баллы	21,08±4,5	23,85±6,1	**0,005**
MedDietScore квартили			**0,032**
<20	57,8 (26)	42,2 (19)	
20-22	56,0 (14)	44,0 (11)	
23-27	51,7 (15)	48,3 (14)	
≥28	21,7 (5)	78,3 (18)	
Примечание - для показателя «курение» уровень значимости оценен по точному критерию Фишера.			

Сравнение поведенческих факторов и антропометрических характеристик показало, что между участниками с регрессией и без регрессии предиабета существуют выраженные различия по ряду показателей. Среди факторов образа жизни, у не курящих лиц доля регресса в НГ была выше по сравнению с курящими. По физической активности статистически значимых различий не выявлено, однако доля участников с высокой активностью была больше в группе регресса. Средний балл по приверженности средиземноморской диете выше в группе регрессии, а также наблюдается выраженный градиент – в четвертом квартиле доля перешедших в НГ достигла максимума, что свидетельствует о лучшей ассоциации с переходом предиабета в НГ. Таким образом, с регрессией в НГ были связаны такие поведенческие факторы как – отсутствие курения, высокая приверженность средиземноморской диете, при этом по исходной массе тела и маркерам АО различия не были найдены.

Регрессия предиабета была связана преимущественно с поведенческими и психосоциальными факторами, такими как отсутствие курения, более высокая приверженность средиземноморской диете и

низкий уровень стресса. Антропометрические параметры в данной подгруппе не имели значимых различий, что подчеркивает важность модификации образа жизни как ключевого фактора естественной регрессии предиабета.

Наряду с социально-демографическими, поведенческими и антропометрическими характеристиками далее были оценены и клинические характеристики участников с и без регрессии в НГ (таблица 33)

Таблица 33 - Клинические характеристики участников с регрессией и без регрессии предиабета за 5-летний период наблюдения.

параметры	**исходный предиабет** n=122		
	без регрессии	с регрессией	**p**
	n=60	n=62	
глюкоза натощак ммоль/л	6,86 (6,71; 6,99)	5,64 (5,32; 5,85)	0,765
ОГТТ ммоль/л	7,56 (6,01; 8,94)	5,75 (5,43; 6,28)	0,064
креатинин мг/дл	0,60 (0,55; 0,74)	0,58 (0,52; 0,65)	0,075
ОХС ммоль/л	4,9 (4,2;5,6)	4,7 (4,3;5,3)	0,525
ТГ ммоль/л	1,67±0,77	1,3±0,30	**0,008**
ХС ЛПВП ммоль/л	1,4 (1,3;1,6)	1,4 (1,4;1,6)	0,737
ХС ЛПНП ммоль/л	2,7±0,9	2,8±0,7	0,888
ХС ЛПОНП ммоль/л	0,64 (0,59; 0,78)	0,61 (0,53;0,69)	**0,012**
инсулин мкЕд/мл	8,03 ±4,5	7,60±3,6	0,601
индекс HOMA	2,25±1,3	2,15±0,9	0,650
TyG-индекс	8,9 (8,8; 9,0)	8,8 (8,6; 8,9)	**0,019**
ТГ/ЛПВП	0,97(0,86; 1,21)	0,91 (0,81; 1,1)	**0,048**
ХС не-ЛПВП	3,45 (2,73; 4,07)	3,37 (2,83; 3,78)	0,763
САД мм.рт.ст	123 (110; 138)	118 (110; 138)	0,062
ДАД мм.рт.ст	81±10,8	79±11,9	0,353
АГ			0,046
да	50,0 (30)	32,3 (20)	
нет	50,0 (30)	67,7 (42)	

Участники с регрессией предиабета имели более благоприятный метаболический профиль по сравнению с группой без регрессии. В группе регрессии наблюдались более низкие уровни ТГ, ЛПОНП, TyG-индекса и соотношения ТГ/ЛПВП, что указывает на лучший липидно-углеводный обмен и меньшую выраженность ИР. По уровню сывороточного креатинина также наблюдалась тенденция, в группе регрессии наблюдается относительно низкие значения по сравнению с группой без регрессии. В группе регрессии наблюдалась меньшая доля АГ по сравнению с группой без регрессии. По другим биохимическим показателям статистически значимых различий выявлено не было. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что более низкие уровни атерогенных липидов и маркеров ИР связаны с большей

вероятностью восстановления НГ в течение 5-летнего периода наблюдения.

С целью оценки независимых связей социально-демографических характеристик с вероятностью регрессии предиабета в НГ был проведен логистический регрессионный анализ. В исследование включены участники с исходным предиабетом. На первом этапе выполнен однофакторный анализ с определением нескорректированных отношений шансов (нОШ). Далее построена многофакторная регрессионная модель с учетом потенциальных смешивающих факторов для расчета скорректированных отношений шансов (сОШ). Результаты логистической регрессии представлены в виде ОШ с 95% ДИ и достигнутым уровнем значимости. Для категориальных переменных указаны референтные группы. Ниже представлена таблица с нОШ и сОШ вероятности регрессии в НГ в зависимости от социально-демографических факторов.

Таблица 34 - Нескорректированные и скорректированные ОШ регрессии предиабета в НГ в зависимости от социально-демографических факторов с 95% ДИ на основе логистической регрессии

показатель	**однофакторная**			**многофакторная**		
	нОШ	**95% ДИ**	**p**	**сОШ**	**95% ДИ**	**p**
Пол			**0,022**			**0,027**
женщины	1,000	reference		1,000	reference	
мужчины	0,322	0,122-0,846		0,300	0,103-0,871	
Возрастные категории			**0,033**			0,118
<40 лет	1,000	reference		1,000	reference	
40-49 лет	0,826	0,307-2,225		1,039	0,344-3,140	
50-59 лет	0,500	0,201-1,244		0,618	0,226-1,688	
≥60 лет	0,135	0,033-0,556		0,191	**0,042-0,858**	0,034
Этническая принадлежность			0,139			0,270
казахи	0,487	0,188-1,263		0,569	0,208-1,551	
другие	1,000	reference		1,000	reference	
Образование			0,106			0,203
высшее	1,000	reference		1,000	reference	
среднее/ниже среднего	0,553	0,270-1,134		0,573	0,243-1,351	
семейное положение			0,700			0,780
состоит в браке	1,000	reference		1,000	reference	
не состоит в браке	1,200	0,475-3,030		1,153	0,426-3,117	
Примечание - сОШ – рассчитаны с поправкой на пол, возраст, этническую принадлежность, образование и семейное положение.						

При проведении логистической регрессии с поправкой на возраст и метаболические показатели было установлено, что мужской пол является независимым предиктором снижения шансов на регресс предиабета. Эта ассоциация сохранялась после поправки на возраст, образование, семейное положение и этническую принадлежность. Отмечена выраженная обратная зависимость между возрастом и вероятностью регрессии в НГ. У участников в возрасте ≥60 лет шансы регрессии предиабета были снижены в 5,2 раза (на 81%) по сравнению с участниками моложе 40 лет. Несмотря на то что общий тест по возрасту не достиг статистической значимости, возрастная категория ≥60 лет показала значимое снижение шансов регрессии. По уровню образования, этнической принадлежности и семейному положению статистически значимых различий между участниками с регрессией и без нее выявлено не было.

На следующем этапе был проанализирован вклад факторов образа жизни и антропометрических характеристик в вероятность регрессии предиабета в НГ в течение 5-летнего периода наблюдения. В таблице 35 представлены результаты однофакторной и многофакторной логистической регрессии, где оценивалась связь поведенческих факторов и антропометрических показателей с вероятностью регрессии. Результаты логистической регрессии представлены в виде ОШ с 95% ДИ и уровнем значимости. Для категориальных переменных указаны референтные группы.

Таблица 35 - Нескорректированные и скорректированные ОШ регрессии предиабета в НГ по факторам образа жизни и антропометрическим показателям с 95% ДИ на основе логистической регрессии

показатель	**Однофакторная**			**Многофакторная**		
	нОШ	**95% ДИ**	**p**	**сОШ**	**95% ДИ**	**p**
курение			**0,026**			**0,026**
да	-	-		-	-	
нет	1,000	reference		1,000	reference	
употребление алкоголя			0,053			0,058
да	2,121	0,991-4,542		2,230	0,973-5,109	
нет	1,000	reference		1,000	reference	
ИМТ кг/м²	0,995	0,932-1,063	0,893	0,997	0,927-1,072	0,929
ОТ (на 5 см)	0,946	0,820-1,093	0,443	1,025	0,877-1,199	0,747
АО						
да	0,550	0,201-1,510	0,246	0,525	0,164-1,678	0,277
нет	1,000	reference		1,000	reference	
ОБ (на 5 см)	0,913	0,770-1,077	0,279	0,927	0,774-1,110	0,399
WHR (на 0,1)	1,087	0,624-1,901	0,769	1,810	0,926-3,538	0,082
WHtR (на 0,1)	0,918	0,589-1,439	0,708	1,036	0,631-1,708	0,889
ВАЖТ (на 10 см^2)	0,961	0,914-1,010	0,146	1,000	0,994-1,005	0,921
ПКЖТ (на 10 см^2)	1,010	0,990-1,030	0,442	0,999	0,997-1,002	0,707
уровень стресса			**0,010**			**0,015**

Продолжение таблицы 35

1	2	3	4	5	6	7
низкий	1,000	reference		1,000	reference	
умеренный	0,220	0,081- 0,595		0,272	0,096-0,775	
значительный	0,143	0,011-1,859		0,177	0,013-2,455	
уровень физической активности			0,262			0,330
низкий	0,258	0,027-2,427		0,612	0,050-7,465	
средний	3,606	0,698-18,643		4,897	0,785-30,535	
высокий	1,000	reference		1,000	reference	
MedDiet-Score баллы	1,103	1,028-1,184	**0,007**	1,083	1,003-1,170	**0,043**
Примечание - скорректированное отношение шансов рассчитывалось с поправкой на пол, возраст, этническую принадлежность, образование и семейное положение.						

Оценка влияния курения на вероятность регрессии предиабета в логистической регрессии оказалась нестабильной, поскольку в группе регрессии не было ни одного курящего участника. Тем не менее статистическая значимость различий была подтверждена точным критерием Фишера, что указывает на потенциально неблагоприятную роль курения в отношении регрессии предиабета. По уровню стресса статистически значимые различия были выявлены между группами с низким и умеренным уровнем стресса, в частности у лиц с умеренным стрессом шансы регрессии в НГ были в 4,55 раза ниже (1/0,22=4,55), чем у участников с низким уровнем стресса. Для высокого уровня стресса снижение шансов регрессии составило 6,99 раза (1/0,143=6,99) по сравнению с низким уровнем стресса, однако различия не достигли статистической значимости.

Была выявлена статистически значимая ассоциация между приверженностью средиземноморской диете и регрессией в НГ, более высокая приверженность сопровождалась повышенной вероятностью реверсии в НГ. При этом каждый дополнительный балл по MedDietScore увеличивал шансы регрессии на 10,3%. Таким образом, по данным однофакторной логистической регрессии умеренный уровень стресса по отношению к низкому уровню, низкие баллы по MedDietScore, а также курящие участники имели меньшие шансы возврата предиабета в НГ.

В многофакторной логистической регрессии, скорректированной по полу, возрасту, этнической принадлежности, уровню образования и семейному положению, связь с регрессией в НГ сохранялась для уровня стресса и приверженности средиземноморской диете. После поправки на конфаундинг факторы, каждый дополнительный балл MedDietScore увеличивал вероятность регрессии на 8,3%. При умеренном уровне стресса шансы регрессии были ниже в 3,7 раза по сравнению с низким уровнем стресса. В многофакторной модели антропометрические показатели и

распределение жировой ткани не показали статистически значимую связь с регрессией предиабета.

В продолжение анализа факторов, связанных с регрессией предиабета, рассмотрены клинические показатели. В таблице 36 представлены результаты однофакторной и многофакторной логистической регрессии с расчетом нескорректированных и скорректированных ОШ регрессии в НГ по клиническим параметрам с 95% ДИ.

Таблица 36 - Нескорректированные и скорректированные ОШ регрессии предиабета в НГ по клиническим показателям с 95% ДИ на основе логистической регрессии

показатель	**Однофакторная**			**Многофакторная**		
	нОШ	**95% ДИ**	**p**	**сОШ**	**95% ДИ**	**p**
глюкоза натощак ммоль/л	1,041	0,366-2,953	0,941	1,042	0,333-3,260	0,944
ОГТТ ммоль/л	0,684	0,456-1,026	0,066	0,654	0,418-1,024	0,064
креатинин мг/дл	1,026	0,995-1,058	0,098	1,032	0,997-1,068	0,072
ОХС ммоль/л	0,804	0,549-1,179	0,265	0,804	0,527-1,224	0,309
ТГ ммоль/л	0,252	0,085-0,747	**0,013**	0,299	0,098-0,911	**0,034**
ХС ЛПВП ммоль/л	0,711	0,243-2,082	0,534	0,913	0,288-2,891	0,876
ХС ЛПНП ммоль/л	1,030	0,686-1,547	0,887	0,990	0,640-1,533	0,965
ХС ЛПОНП ммоль/л	0,093	0,012-0,734	**0,024**	0,142	0,019-1,066	0,058
Инсулин мкЕд/мл	0,974	0,883-1,074	0,598	0,997	0,898-1,106	0,953
индекс HOMA	0,921	0,647-1,311	0,647	1,001	0,688-1,455	0,997
TyG-индекс	0,119	0,025-0,588	**0,008**	0,145	0,028-0,758	**0,022**
ТГ/ЛПВП	0,289	0,094-0,884	**0,030**	0,277	0,083-0,927	**0,037**
ХС не-ЛПВП	0,823	0,552-1,227	0,340	0,798	0,515-1,235	0,311
АГ			**0,048**			0,272
да	2,100	1,007-4,378		1,585	0,696-3,610	
нет	1,000	reference		1,000	reference	
Примечание – сОШ рассчитаны с поправкой на пол, возраст, этническую принадлежность, образование, семейное положение и WHtR						

В однофакторной бинарной логистической регрессии была выявлена обратная связь между регрессией в НГ и ТГ, ХС ЛПОНП, TyG-индекс и ТГ/ЛПВП. Каждое увеличение уровня ТГ на 1 ммоль/л снижало шансы регрессии на 75% (ОШ 0,252). Повышение уровня ХС ЛПОНП на 1 ммоль/л уменьшало вероятность регрессии на 91% (ОШ 0,093). Каждый дополнительный балл TyG-индекса снижал шансы регрессии на 88% (ОШ 0,119), а каждая дополнительная единица увеличения соотношения ТГ/ЛПВП сопровождалась снижением шансов регрессии на 71% (ОШ

0,289). При этом, показатели ОГТТ и сывороточного креатинина находились в зоне статистической тенденции – увеличение уровня 2-часовой глюкозы снижало шансы регрессии на 31%, а повышение креатинина – примерно на 2-3%, однако их связь не достигла статистической значимости. По другим биохимическим параметрам статистически значимой ассоциации с регрессией не было выявлено.

После коррекции на такие факторы как пол, возраст, этническую принадлежность, уровень образования, семейное положение и WHtR статистически значимая связь с регрессией предиабета сохранялась для ТГ, TyG-индекс и ТГ/ЛПВП. ТГ являлись независимым фактором, препятствующим регрессии предиабета, каждое увеличение ТГ на 1 ммоль/л снижало шансы регрессии на 70% (на 0,1 ммоль/л снижает шансы на 11%). Для TyG-индекса повышение на 1 единицу уменьшало вероятность регрессии на 86% (на 0,1 снижает шансы на 18%). Для соотношения ТГ/ЛПВП повышение на 1 единицу снижало вероятность регрессии на 72% (на 0,1 снижает шансы регрессии на 12%). Пограничные ассоциации наблюдались для ОГТТ, ХС ЛПОНП и креатинина. Глюкоза натощак, ОХС, холестерин ЛПВП, ЛПНП, не-ЛПВП, уровень инсулина, индекс HOMA и наличие АГ не показали статистически значимой связи с регрессией предиабета в НГ.

Таким образом, ключевыми независимыми факторами, ассоциированными с регрессией предиабета, являлись:

1. Женский пол – женщины имели значительно более высокие шансы регрессии предиабета в НГ по сравнению с мужчинами;
2. Возраст младше 60 лет - у лиц в категории ≥60 лет вероятность регрессии была существенно ниже по сравнению с участниками младших возрастных групп;
3. Отсутствие курения – среди курящих участников регресс предиабета не наблюдался;
4. Низкий уровень стресса – умеренный стресс снижал вероятность регрессии предиабета в 4 раза по сравнению с низким уровнем стресса;
5. Исходно высокая приверженность средиземноморской диете – каждый дополнительный балл по MedDietScore увеличивал шансы регрессии на 8-10%;
6. Исходно низкий уровень ТГ – увеличение ТГ на 1 ммоль/л уменьшало вероятность регрессии на 70%;
7. Исходно низкий TyG-индекс – повышение на 1 единицу снижало вероятность регрессии на 86%;
8. Исходно более низкое соотношение ТГ/ЛПВП – увеличение на 1 единицу уменьшало шансы регрессии на 72%.

Регрессия предиабета определяется не столько степенью ожирения, сколько менее выраженными метаболическими нарушениями на исходном уровне, низким уровнем стресса и здоровым пищевым поведением. Эти результаты подчеркивают необходимость профилактических программ,

ориентированных не только на контроль массы тела, но и на улучшение метаболического профиля, снижение стресса и формирование здоровых пищевых привычек.

Таким образом, в результате многофакторной логистической регрессии были выявлены восемь независимых факторов, ассоциированных с регрессией предиабета в НГ. Для оценки дискриминационной способности наборов факторов были построены ROC-кривые на основе предсказанных вероятностей логистических моделей. ROC-анализ позволяет определить, насколько хорошо комбинация предикторов различает участников с регрессией и без нее. Курение в финальную модель не включалось из-за нулевой ячейки, что могло приводить к нестабильности коэффициентов. С целью исключения мультиколлинеарности между ТГ, TyG, ТГ/ЛПВП были построены три отдельные модели:

1. Модель А включала – пол, возраст, уровень стресса, баллы по MedDietScore и ТГ;
2. Модель В – пол, возраст, уровень стресса, баллы по MedDietScore и TyG-индекс;
3. Модель С – пол, возраст, уровень стресса, баллы по MedDietScore и соотношение ТГ/ЛПВП.

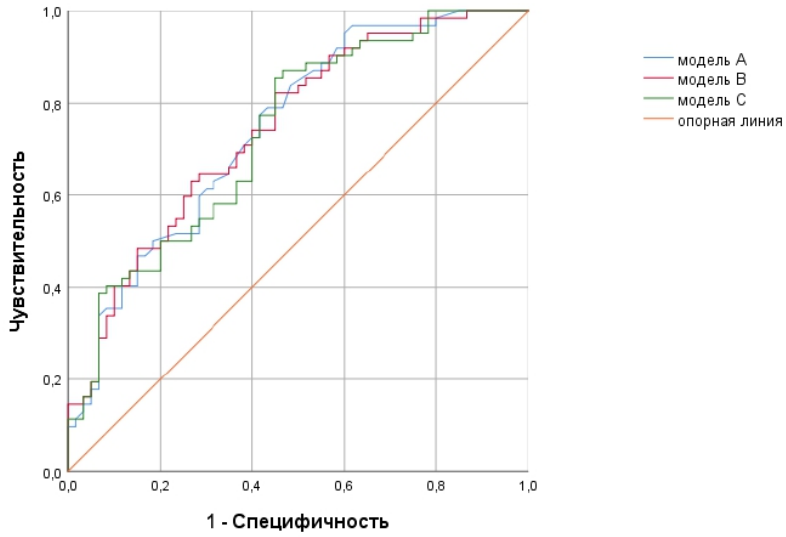


Рисунок 10 - ROC-кривые финальных моделей прогнозирования регресса предиабета в НГ по данным 5-летнего наблюдения.

При проведении ROC-анализа была определена AUC, отражающая способность модели различать участников с регрессей и без нее. Красная диагональная линия на графике представляет опорную линию, соответствующую случайному угадыванию. Чем выше ROC-кривая над этой линией и чем ближе к левому верхнему углу, тем лучше дискриминационная способность модели. Как видно из рисунка 10, ROC-кривые всех трех финальных моделей расположены близко друг к другу и демонстрируют сопоставимую прогностическую эффективность.

Таблица 37 - Площадь под кривой для финальных прогностических моделей.

Финальные модели	AUC	p	95% ДИ
Модель А	0,744	<0,001	0,657; 0,830
Модель В	0,745	<0,001	0,659; 0,831
Модель С	0,734	<0,001	0,646; 0,822

Для сравнительного анализа прогностической ценности разработанных моделей было проведено сопоставление площадей под кривыми по методу Де Лонга. Величина AUC для первой модели составила 0,744±0,045, для второй модели − 0,745±0,045, тест Де Лонга подтвердил отсутствие значимых различий в прогностической мощности между исследуемыми моделями (z = -0,016; p = 0,987). Площадь под ROC-кривой для модели В составила 0,745±0,045, в то время как для модели С показатель равен 0,734±0,045. Математическое сравнение полученных площадей по методу Де Лонга не выявило статистически значимых различий между ними (z = 0,173; p = 0,863), подтверждая сопоставимую предсказательную способность обеих диагностических систем. Показатель площади под кривой для первой модели составил А 0,744±0,045, для модели С − 0,734±0,045, оценка значимости различий между площадями с использованием критерия Де Лонга показала, что выявляемые отклонения не достигают уровня статистической значимости (z = 0,157; p = 0,875).

Все три прогностические модели демонстрируют статистически значимую дискриминацию по сравнению со случайным угадыванием (опорная линия=0,5). Значения AUC в диапозоне 0,73–0,75 соответствуют умеренной дискриминационной способности, то есть при попарном сравнении участника с регрессией и без регрессии модель правильно ранжирует их примерно в 73-75% случаев. Наилучшие показатели демонстрировала модель В при AUC 0,745, однако ее преимущество по сравнению с моделями А и С минимально. AUC 0,745 означает, что при оценке прогноза для двух участников, одного с последующей регрессией, и другого без регрессии, то модель в 74% случаев верно предсказывает регрессию тому, у кого она действительно произошла. В оставшихся 26% случаев модель ошибается в ранжировании, то есть присваивает высокую вероятность регресса тем, у кого регресса не будет. Данные результаты свидетельствуют о том, что модель В различает группы лучше случайного угадывания. Однако AUC может лишь ранжировать пары, тогда как в практической работе требуется принимать решение для каждого человека индивидуально, прогнозируется у него регресс или нет. Для этого выбирают порог, выше которого человека будет ожидать высокая вероятность регресса, ниже порога низкая вероятность регресса. AUC показывает, что модель в целом лучше случайного угадывания, а выбор порога предсказательной вероятности из логистической модели превращает ранжирование в конкретные решения.

В логистической регрессии по умолчанию используется условный, стандартный порог 0,50 для предсказанной вероятности, однако он не учитывает баланс чувствительности и специфичности. Чувствительность отражает долю истинных положительных случаев (в нашем исследовании – участников, у которых действительно произошла регрессия в НГ), правильно идентифицированных моделью при выбранном пороге (сколько помечено моделью «будет регресс» среди всех, у кого регресс действительно был). Специфичность показывает долю истинных отрицательных случаев (отсутствие регрессии), которые модель верно классифицировала как «регресса не будет». Таким образом, чувствительность и специфичность характеризуют работу модели при конкретном пороге и могут варьировать в зависимости от цели – минимизировать пропущенные случаи или уменьшить число ложных срабатываний.

Одновременно максимизировать чувствительность и специфичность невозможно, поскольку повышение одной метрики неизбежно снижает другую. При изменении порога модель либо реже пропускает истинные случаи (рост чувствительности), либо реже дает ложные срабатывания (рост специфичности). Поэтому выбор порога всегда требует поиска оптимального баланса между чувствительностью и специфичностью, то есть между риском ложных отрицательных и ложных положительных классификаций.

Ручная оптимизация чувствительности и специфичности затруднена, поскольку является субъективной и может приводить к завышенной оценке эффективности модели. Для объективного выбора порога используется индекс Юдена, который обеспечивает оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью. Порог определяется в той точке ROC-кривой, где сумма чувствительности и специфичности максимальна ($J=Se+Sp-1$). В таблице ниже представлены значения чувствительности, специфичности и индекса Юдена для трех финальных моделей прогнозирования регрессии предиабета в НГ.

Таблица 38 - Оптимальные пороги и диагностические характеристики финальных моделей

Финальные модели	**Порог (≥)**	**Чувст.**	**Специф.**	**Индекс Юдена**	**калибровка (HL p)**
Модель A	0,410	0,790	0,567	0,357	0,447
Модель B	0,413	0,823	0,550	0,373	0,908
Модель C	0,423	0,839	0,550	0,389	0,092

Все три прогностические финальные модели показали близкие оптимальные пороги. По индексу Юдена наибольший баланс чувствительности и специфичности наблюдался у модели С (индекс Юдена 0,389). Однако по калибровке и AUC наиболее качественной

оказалась модель В (AUC 0,745). Дополнительным преимуществом модели В является использование интегрального маркера ИР - TyG-индекса, который рассчитывается по рутинным клиническим показателям (глюкоза и ТГ). В моделях А и С используются отдельные липидные показатели (ТГ и соотношение ТГ/ЛПВП), которые не учитывают гликемический компонент и отражают только липидный метаболизм, что делает их прогностический сигнал менее информативным по сравнению с TyG-индексом. На основании этих данных финальная прогностическая модель включает следующие переменные - пол, возраст, уровень стресса, приверженность средиземноморской диете и TyG-индекс. При пороге предсказанной вероятности 0,413 модель правильно идентифицирует 82,3% всех реальных случаев регрессии (высокая чувствительность). Одновременно модель правильно классифицирует 55% участников, у которых регресса не будет (умеренная специфичность). Индекс Юдена отражает оптимальный баланс чувствительности и специфичности при пороге 0,373, при котором модель работает в режиме «лучше не пропустить регресс», то есть большинство истинных случаев регрессии предсказываются корректно, но часть людей будет ошибочно отнесена к группе регрессии. Ниже представлена таблица, демонстрирующая направление ассоциаций факторов прогностической модели В, предсказывающей вероятность регрессии предиабета в НГ.

Таблица 39 - Скорректированные ОШ факторов прогностической модели В, предсказывающую регрессию предиабета в НГ.

показатель	сОШ	95% ДИ
пол		
женщины	1,000	reference
мужчины	0,379	0,136-1,059
возраст, годы		
<40 лет	1,000	reference
40-49 лет	0,963	0,328-2,829
50-59 лет	0,829	0,293-2,348
≥60 лет	0,239	0,054-1,052
уровень стресса		
низкий	1,000	reference
умеренный	0,429	0,133-1,380
высокий	0,251	0,017-3,634
MedDietScore	1,052	0,964-1,147
TyG-индекс	0,174	0,031-0,956

В данной модели наблюдались однонаправленные эффекты, согласующиеся с результатами предварительной многофакторной логистической регрессии. Вероятность реверсии в НГ была выше у

женщин, а также у лиц младше 60 лет. Более высокая приверженность средиземноморской диете и низкий уровень стресса были связаны с большей вероятностью восстановления нормального углеводного обмена. Высокие значения триглицерид-глюкозного индекса имели низкие шансы регрессии. Следует отметить, что в финальной многофакторной прогностической модели В часть переменных утратила статистическую значимость, несмотря на наличие значимых связей в однофакторном анализе. Такая ситуация характерна для прогностических моделей и обусловлена несколькими причинами. Во-первых, при одновременном включении нескольких коррелирующих факторов они начинают конкурировать за объяснение одной и той же доли вариабельности исхода, что приводит к снижению индивидуальной значимости коэффициентов. Во-вторых, для прогностических моделей ключевым критерием является не значимость отдельных предикторов, а дискриминационная способность и калибровка модели в целом. Несмотря на формальную незначимость части коэффициентов, модель В продемонстрировала наилучшие AUC и калибровку, что подтверждает ее прогностическую пригодность. Поэтому выбранные предикторы остаются важными компонентами модели, улучшая ее общую способность различать участников с последующей регрессией предиабета и без нее.

Необходимо отметить, что в рамках прогностической модели основной интерпретации подлежат не отдельные коэффициенты, а совокупные характеристики модели, в частности дискриминационная способность и точность классификации при различных порогах вероятности. ОШ отдельных переменных отражают направление и силу их вклада в модель, однако сами по себе не отвечают на практический вопрос о том, насколько хорошо модель различает участников с последующим регрессом и без него. Поэтому для оценки прогностической пригодности модели был проведен ROC-анализ и рассчитаны пороги вероятности. Ниже представлены сводные показатели точности модели В при выбранных порогах вероятности. Модель присваивает вероятность для каждого человека при выбранном пороге, при превышении порогового значения случай классифицируется как положительный прогноз (регресс), при значении ниже порога – отрицательный прогноз (нет регресса).

Таблица 40 - Сводные показатели точности модели В для выбранных порогов вероятности.

порог	**Se**	**Sp**	**PPV**	**NPV**
0,500	0,645	0,717	0,702	0,662
0,413 (Юден)	0,823	0,550	0,654	0,750

По данным таблицы 39 модель В классифицирует участников следующим образом:

1. При пороге 0,500:

– чувствительность 0,645 – модель правильно выявляет 64,5% всех, у кого реально произошел регресс;
– специфичность 0,717 – модель правильно определяет 71,7% тех, у кого регресса не было.

При таком пороге модель работает более строго, наблюдается меньше ложно-положительных случаев, но больше пропусков регресса предиабета.

2. При пороге 0,413 по индексу Юдена:
– чувствительность 0,823 – модель правильно определяет 82,3% всех реальных регрессов;
– специфичность 0,550 – модель правильно выявляет 55% участников, у которых регресса не было.

При этом пороге модель становится более чувствительной, наблюдается мало пропущенных случаев регресса, но возрастает количество ложных предсказаний.

Для интерпретации прогностической модели, наряду с чувствительностью и специфичностью, были рассчитаны положительная и отрицательная прогностические ценности (PPV и NPV) при выбранных порогах вероятности. Эти показатели отражают долю правильных прогнозов среди всех предсказанных моделью положительных и отрицательных классификаций, тем самым характеризуя ее практическую точность. Клинический смысл расчета PPV заключается в ответе на вопрос «Если модель предсказывает регресс, какова вероятность, что он действительно произойдет?». Соответственно, NPV отвечает на вопрос «Если модель предсказывает отсутствие регресса, насколько можно доверять этому?». Следует отметить, что PPV и NPV зависят от распространенности исхода в изучаемой выборке. Поэтому при известной частоте регресса данные показатели могут быть пересчитаны для популяций с иной распространенностью исхода, что повышает переносимость модели на другие когорты.

При пороге 0,500 положительная прогностическая ценность составила 0,702. Это означает, что среди всех участников, для которых модель предсказала регресс, в 70,2% случаев регресс действительно произошел. Отрицательная прогностическая ценность при пороге 0,500 составила 0,662, то есть среди лиц, для которых модель предсказала отсутствие регресса, 66,2% действительно не имели регресса.

Для наглядной демонстрации работы прогностической модели была рассчитана матрица классификации (таблица 41) при выбранных порогах вероятности. Матрица показывает, как модель принимает решение на реальных данных и какова ее практическая точность при наблюдаемой распространенности исхода.

Таблица 41 - Матрица классификации модели B при выбранных порогах (n=122; регресс=62, без регресса=60)

Фактические данные	**прогноз модели B**		**всего**
	регресс будет	регресс не будет	
порог 0,500			
регресс есть (62)	TP = 40	FN = 22	62
регресса нет (60)	FP = 17	TN = 43	60
всего	57	65	122
порог 0,413 (Юден)			
регресс есть (62)	TP = 51	FN = 11	62
регресса нет (60)	FP = 27	TN = 33	60
всего	78	44	122

При пороге 0,500 модель правильно предсказала регресс у 40 из 62 участников (Se 64,5%), тогда как 22 из 62 случаев регресса были пропущены (FN=22; 35,5%). Среди 60 человек без регрессии модель верно классифицировала 43 случаев, в 17 случаях дала ошибочный положительный прогноз (28,3%). Таким образом, суммарная точность классификации при данном пороге составила 83 из 122 наблюдений (68%). Если модель предсказывает «регресс будет», доля верных прогнозов среди этих случаев составляет 70,2% (PPV = 0,702). Если модель предсказывает «регресса не будет», доля верных прогнозов равна 66,2% (NPV = 0,662).

При пороге 0,413 (индекс Юдена) прогностическая модель правильно классифицировала 51 из 62 случаев регрессии (Se 82,3%), пропустив 11 случаев из 62 (FN = 11; 17,7%). Среди 60 человек без регрессии модель верно определила отсутствие регресса у 33 участников, тогда как в 27 случаях дала ложноположительный прогноз. Если модель предсказывает «регресс будет», доля верных среди таких прогнозов составляет 65,4% (PPV = 0,654). Если модель предсказывает «регресса не будет», доля верных прогнозов равна 75% (NPV = 0,750).

Таким образом, финальная прогностическая модель B, включающая пол, возраст, уровень стресса, MedDietScore и TyG-индекс, показала умеренную дискриминационную способность (AUC=0,745) и хорошую калибровку (HL p=0,908). При стандартном пороге 0,500 модель B работает в более строгом режиме (Se = 0,645; Sp = 0,717; PPV = 0,702; NPV = 0,662; TP/FN/TN/FP = 40/22/43/17), тогда как порог 0,413 по индексу Юдена переводит ее в более чувствительный режим (Se = 0,823; Sp = 0,550; PPV = 0,654; NPV = 0,750; TP/FN/TN/FP = 51/11/33/27). Направления ассоциаций факторов соответствуют ожидаемым - мужской пол, возраст старше 60 лет и более высокие значения TyG-индекса ассоциировались с меньшими шансами регрессии, тогда как низкий уровень стресса и высокая приверженность MedDiet – с повышенной вероятностью восстановления НГ.

Полученные результаты анализа факторов, ассоциированных с регрессом предиабета в НГ за 5-летний период наблюдения, свидетельствуют о том, что регресс более вероятен у женщин и лиц

младших возрастных групп, а также при низком уровне стресса и высокой приверженности средиземноморскому стилю питания. Неблагоприятными метаболическими показателями выступали такие маркеры атерогенности и ИР, как повышенные уровни ТГ, соотношение ТГ/ЛПВП и TyG-индекса, которые снижали вероятность регресса предиабета в НГ. Таким образом, регресс предиабета определяется сочетанием немодифицируемых (пол, возраст) и модифицируемых факторов (уровень стресса, привычки питания и показатели липидно-углеводного обмена), что подчеркивает важность комплексных профилактических мероприятий.

Основное внимание в клинической практике традиционно уделяется прогрессированию предиабета в СД2, однако результаты нашего исследования показывают, что данные о регрессии предиабета в НГ имеют не менее важное значение для определения эффективных направлений профилактики диабета. Проведенное 5-летнее наблюдение выявило, что предиабет является не только промежуточным состоянием на пути к манифестному диабету, но и обладает потенциалом обратимости. В нашей выборке общий возврат в НГ составил 50,8%, при этом доля регрессии была выше у лиц с исходной НГН по сравнению с комбинированной формой (53,2% и 27,3% соответственно). В состоянии предиабета оставались 33,3% лиц с исходной НГН, и 63,6% с НГН и НГН+НТГ.

Полученные результаты согласуются с данными других аналогичных исследований. В систематическом обзоре 47 исследований в базе данных Cochrane, частота регресса предиабета в НГ варьировала от 33% до 59% в течение 1–5 лет наблюдения и от 17% до 42% за 6–11 лет наблюдения [105]. В крупном когортном исследовании CRONICAS регресс в НГ составил от 31,4 % до 68,9 % в зависимости от критериев определения предиабета при медиане наблюдения 2,2 года [11]. В когортном исследовании Whitehall II частота регресса среди лиц с НГН составила 45%, а среди лиц с НТГ 37% [149]. В недавно опубликованной работе иранских исследователей сообщается о частоте возврата в НГ за 6-летний период наблюдения, у лиц с НГН – 50%, с НТГ – 43,2%, а при сочетанном типе лишь – 12,7%. По результатам нашего исследования, частота регресса предиабета в НГ составила 50,8% за 5 лет, что ориентировочно соответствует примерно 13,2% в год (при допущении постоянного ежегодного риска). При стратификации по исходным подтипам предиабета отмечены различия: у лиц с НГН вероятность регресса была выше – около 14,1% в год, тогда как у лиц с НТГ и НГН+НТГ – существенно ниже, около 6,2% в год. Таким образом, регресс в НГ значительно чаще наблюдался при НГН, в то время как наличие постпрандиальных НУО существенно снижало вероятность восстановления НГ.

Lazo-Porras и соавторы также показали, что кумулятивный регресс в НГ варьирует в пределах 31,4–68,9%, что соответствует ориентировочной годовой конверсии 15,7–41,1%. Авторы объясняют столь широкий

диапазон различиями в длительности наблюдения и исходных метаболических характеристиках популяций [11]. Отдельные исследования указывают, что годовая частота регрессии предиабета в НГ может быть сопоставима с частотой прогрессирования предиабета в СД2, что подчеркивает двунаправленный характер естественного течения предиабета.

По данным обзоров, как регресс предиабета в НГ, так и его прогрессирование в СД2 происходят приблизительно у 5–10% лиц ежегодно [134]. Таким образом, полученные нами оценки годовой вероятности регресса (13,2% в общей группе, 14,1% при НГН, 6,2% при НТГ+НГН/НТГ) вписываются в диапазон данных литературы. Следует отметить, что в отдельных исследованиях сообщаются и более высокие показатели — до 30–38% ежегодного регресса, главным образом среди лиц с изолированной НГН. Это подчеркивает зависимость вероятности регрессии от фенотипа предиабета, выраженности метаболических нарушений и условий наблюдения.

Более высокая вероятность регрессии изолированной НГН по сравнению с НТГ объясняется различиями их патофизиологических механизмов. При НГН преобладает печеночная ИР, приводящая к повышенной эндогенной продукции глюкозы в условиях ночного голодания. Это вызывает гипергликемию натощак при относительно сохранной мышечной утилизации глюкозы. Для НГН характерно нарушение ранней фазы секреции инсулина, тогда как поздняя фаза преимущественно страдает при НТГ, что объясняет нормальные значения 2-часовой глюкозы у части лиц с НГН. Механизм гипергликемии натощак при НГН связан с тем, что после ночного голодания подавление глюконеогенеза и гликогенолиза нарушено, вследствие чего печень продолжает избыточно продуцировать глюкозу. Таким образом, гипергликемия натощак возникает преимущественно из-за увеличенной эндогенной продукции глюкозы, а не из-за выраженного снижения ее периферической утилизации [150]. Повышенная продукция глюкозы обусловлена нарушением супрессии печеночного глюконеогенеза под действием инсулина — ключевого дефекта, лежащего в основе НГН [151].

В основе НТГ лежат более выраженные нарушения углеводного обмена, чем при НГН, прежде всего — снижение секреции инсулина вследствие дисфункции β-клеток и выраженная периферическая (мышечная) ИР. Скелетная мышца является основным органом утилизации глюкозы после еды: на нее приходится около 80% постпрандиального поглощения глюкозы, из которых до 75% используется для синтеза гликогена [152].

В норме повышение уровня глюкозы стимулирует выброс инсулина, который, связываясь с рецепторами, активирует каскад внутриклеточной сигнализации и обеспечивает транспорт глюкозы в миоциты и последующий синтез гликогена [153]. Нарушение этой инсулиновой

сигнализации является ключевым механизмом НТГ. Избыточное питание и прогрессирующая ИР приводят к активации воспалительных путей и секреции адипокинов, которые усиливают липолиз и угнетают инсулиновые рецепторы. Увеличение неэстерифицированных жирных кислот способствует их избыточному поступлению в печень и мышцы, что вызывает эктопическое накопление липидов и мешает нормальной работе сигнальных путей инсулина (липотоксичность). В печени это нарушение приводит к снижению чувствительности к инсулину, усилению глюконеогенеза и липогенеза de novo. В мышцах перегрузка липидами препятствует транслокации переносчика глюкозы (GLUT-4), что резко снижает утилизацию глюкозы [154].

Таким образом, НТГ представляет собой более тяжёлый фенотип предиабета, характеризующийся сочетанием выраженной мышечной ИР и β-клеточной дисфункции. Это объясняет более низкую вероятность регрессии в НГ. В нашей выборке преобладал подтип НГН, который в большинстве случаев был склонен к регрессу в НГ, в то время как наличие постпрандиальных нарушений существенно снижало вероятность восстановления нормальной гликемии.

Независимыми факторами, ассоциированными с регрессом предиабета в НГ, являлись женский пол, возраст младше 60 лет, отсутствие курения, низкий уровень стресса, высокая приверженность средиземноморской диете и низкие значения TyG-индекса. Полученные данные согласуются с результатами других исследований. В исследовании The Cohort Study in Primary Health Care ключевыми факторами, связанными с реверсией предиабета, были соблюдение средиземноморской диеты и отсутствие АО [100]. В исследованиях, проведенных в Иране, женский пол, молодой возраст и высокий уровень образования также ассоциировались с возвратом гликемии в норму. Старение является неизбежным фактором риска ИР, что объясняет снижение вероятности регрессии в старших возрастных группах и подчеркивает важность раннего выявления предиабета. В ряде работ более высокая частота регресса у женщин связывалась с лучшим индексом секреции инсулина по сравнению с мужчинами [106]. Таким образом, пол и возраст относятся к немодифицируемым факторам риска, однако их учет имеет значение для скрининга и стратификации риска в клинической практике.

TyG-индекс также рассматривался как перспективный маркер для прогнозирования регресса предиабета в НГ в исследовании китайских авторов. Было показано, что значения TyG-индекса выше 8,88 снижали вероятность реверсии предиабета. Механизмы, лежащие в основе прогностической роли TyG-индекса, до конца неясны, однако известно, что ИР играет ключевую роль в переходе от предиабета в НГ. Чувствительность TyG-индекса для выявления ИР достигает 96,5%. Этот показатель является интегральным маркером, объединяющим уровни ТГ и глюкозы натощак. ТГ расщепляются с образованием глицерина и

свободных жирных кислот, и избыток свободных жирных кислот может переноситься из жировой ткани в другие органы, формируя ИР. Гипертриглицеридемия приводит к повышенному поступлению свободных жирных кислот в печень, что активирует глюконеогенез, а накопление ТГ в мышечной ткани нарушает метаболизм глюкозы в миофибриллах и снижает чувствительность к инсулину [87].

В литературе сообщается, что у лиц с предиабетом ежегодная прогрессия в СД2 составляет ориентировочно 5–10%. Так, Miquel Bennasar-Veny и соавт. указали на годовой риск перехода в СД2 на уровне 4,9% у пациентов с НГН [95]. В исследовании Luis Alberto Vazquez частота прогрессирования среди лиц с НГН составила 124,2 случая на 1000 человеко-лет, что соответствует примерно 11,7% в год [155].

Полученные нами оценки (2,8% в год) ниже показателей, представленных в литературе. Это расхождение, вероятно, связано с различиями характеристик популяций, исходной степенью метаболических нарушений, уровнем АО, возрастным составом, а также особенностями длительности наблюдения. Проведенное исследование показало, что регрессия предиабета в НГ является нередким явлением, особенно среди лиц с НГН. Важно информировать пациентов о том, что предиабет представляет собой динамическое состояние: он способен как прогрессировать в СД2, так и регрессировать в НГ.

К факторам, ассоциированным с регрессом, относятся женский пол, возраст младше 60 лет, низкий уровень стресса, отсутствие курения, высокая приверженность средиземноморской диете и благоприятный липидно-углеводный профиль. Эти результаты подчеркивают значимость раннего выявления предиабета и модификации образа жизни, включая коррекцию питания и управление стрессом, что повышает вероятность восстановления НГ и снижает риск развития СД2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что профилактические мероприятия должны быть направлены не только на предотвращение прогрессирования предиабета в СД2, но и на поддержку его регрессии в НГ, учитывая продемонстрированный потенциал обратимости НУО.

3.4 Разработка уточнений к действующему клиническому протоколу диагностики предиабета с учетом факторов риска, подтипов предиабета и показаний к проведению ОГТТ.

Выявление и ведение пациентов с предиабетом в условиях ПМСП требует четкой поэтапной тактики, основанной как на действующих нормативных документах [156,157], так и на современных представлениях о предикторах прогрессирования и регресса НУО. Учитывая, что предиабет является потенциально обратимым состоянием, своевременное выявление факторов риска и применение персонализированных вмешательств позволяют существенно повысить вероятность восстановления НГ и снизить риск развития СД2. На основании

полученных в нашем исследовании данных и анализа международных рекомендаций предлагается следующий алгоритм скрининга пациентов для выявления предиабета в условиях первичного звена здравоохранения.

С учетом полученных нами данных представляется целесообразным уточнить критерии отбора для выявления предиабета, не изменяя базовые положения клинического протокола диагностики и лечения №139 МЗ РК от 2021 г. по МКБ R73.0 и R73.9. В частности, вместо изолированного использования ИМТ≥25, который в нашей выборке показал ограниченную чувствительность, рекомендуется дополнить антропометрический критерий показателем WHtR. Мы предлагаем оценивать WHtR у лиц с ИМТ меньше 25, так как это позволяет выявить метаболически нездоровое ожирение при нормальном весе, которое в обычном протоколе осталось бы незамеченным.

При анализе возрастных групп было выявлено увеличение шансов развития предиабета начиная с возраста ≥ 40 лет, что обосновывает снижение возрастного порога с 45 до 40 лет для первичного отбора.

В клиническом протоколе диагностики и лечения предиабета для оценки низкой мышечной массы предлагается определение скелетно-мышечного индекса. Этот индекс определяется по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, биоимпедансного анализа, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, которые являются дорогостоящими и труднодоступными в условиях ПМСП. Мы предлагаем использовать определение сывороточного креатинина как доступного рутинного маркера мышечной массы, имеющего клиническое значение при стратификации риска у пациентов с предиабетом.

Согласно протоколу диагностики и лечения предиабета №139 от 2021 г., пациентам с факторами риска рекомендуется проведение любого из трех тестов (глюкоза натощак, ОГТТ или HbA1c). Однако подобный подход может приводить к диагностическим потерям, так, при выборе только определения глюкозы натощак существует риск невыявления пациентов с НТГ. В свою очередь, использование HbA1c в качестве первичного теста не позволяет определить подтип предиабета, что имеет принципиальное значение для выбора профилактической тактики и оценки вероятности регрессии в НГ. Кроме того, в протоколе рекомендуется выполнять ОГТТ при сомнительных значениях гликемии натощак, однако не указаны четкие критерии, позволяющие выделить пациентов, для которых проведение ОГТТ является наиболее клинически значимым. Исходя из этого нами был сформирован уточненный алгоритм скрининга предиабета (схема 3), позволяющий более точно выделять пациентов, требующих проведения ОГТТ для последующего определения подтипа предиабета. Красными линиями обозначена вероятность выявления НТГ, характеризующаяся более высоким риском прогрессирования в СД2 по сравнению с НГН.

1. По результатам нашего исследования лица с НТГ-ассоциированным подтипом предиабета характеризовались наиболее выраженным АО и сниженным уровнем сывороточного креатинина, что может отражать низкую мышечную массу. В связи с этим, при сочетании АО, определенного по WHtR, сниженной мышечной массы, оцененной по уровню сывороточного креатинина, и пограничных значений гликемии натощак целесообразно направлять пациентов на проведения ОГТТ. В остальных случаях более рациональным является первичное определение ГКН. При таком подходе становится возможным определить подтип предиабета

2. НГН диагностируется при уровне ГКН 6,1-6,9 ммоль/л в плазме крови, НТГ – при уровне глюкозы через 2 часа после ОГТТ в пределах 7,8-11,0 ммоль/л. При одновременном повышении глюкозы натощак и 2-часовой глюкозы после ОГТТ определяется сочетанный подтип предиабета – НГН+НТГ.

3. Гликированный гемоглобин не позволяет определить подтип предиабета и, соответственно, не показывает, где именно преимущественно нарушена чувствительность к инсулину – в печени или в мышечной ткани, однако его оценка позволяет подтвердить наличие хронической гипергликемии. В связи с этим после установления подтипа предиабета на основании показателей гликемии натощак и ОГТТ целесообразно определение HbA1c, после которого каждый подтип предиабета может быть классифицирован как сопровождающийся повышением уровня HbA1c или без него.

Таким образом, на основании результатов нашего исследования алгоритм скрининга и диагностики предиабета был уточнен в части выбора первичного теста и последующей дифференциации подтипов предиабета. Вместо общей формулировки «ОГТТ проводится при сомнительных значениях гликемии для уточнения диагноза» предложена конкретизация – направлять пациентов на ОГТТ при наличии АО, определенного по WHtR ≥0,5, сниженной мышечной массы, оцененной по уровню сывороточного креатинина, и пограничных значений ГКН. Такой подход повышает вероятность выявления НТГ и НГН+НТГ, которые часто остаются недиагностированными при использовании только глюкозы натощак.

Нами проведен детальный сравнительный анализ действующего Клинического протокола диагностики и лечения предиабета (Протокола №139 от 2021 г.) и разработанных нами уточнений. Предлагаемые изменения позволяют повысить экономическую эффективность диагностического процесса:

1. Порог начала скрининга снижен с 45 до 40 лет, поскольку в нашей когорте риск предиабета существенно возрастал уже с 40 лет. Снижение возрастного порога с 45 до 40 лет согласуется с международными тенденциями к более раннему выявлению НУО. ADA еще с 2022 г.

рекомендует начинать скрининг с 35 лет для всех взрослых [158]. Рабочая группа по профилактическим мероприятиям USPSTF, которая является главной эксперной группой по профилактике снизил порог скрининга предиабета у взрослых до 35 лет с избыточной массой тела и ожирением [159], а канадские рекомендации (Diabetes Canada) закрепляют порог 40 лет как стандарт регулярного тестирования [160]. Такой сдвиг снижает вероятность пропуска предиабета у лиц 40–44 лет и повышает эффективность ранней профилактики. Согласно экспертным оценкам ВОЗ, инвестиции в раннюю диагностику НУО характеризуются высоким коэффициентом окупаемости: каждый условный доллар, вложенный в превентивный скрининг, позволяет предотвратить затраты в размере 5–7 долларов на этапе купирования тяжелых осложнений, таких как терминальная стадия почечной недостаточности (гемодиализ), сердечно-сосудистые катастрофы (стентирование, шунтирование) и синдром диабетической стопы [161].

Пересмотр возрастного порога для инициации скрининга с 45 до 40 лет обеспечивает дополнительные пять лет терапевтического ресурса. Это позволяет своевременно применять немедикаментозные стратегии коррекции, минимизируя необходимость назначения дорогостоящей фармакотерапии в будущем.

При проведении сравнительного анализа затрат на диагностику (screening costs) и лечение (treatment costs), приоритетность раннего выявления становится очевидной. Прямые медицинские расходы на антропометрические измерения и гликемический контроль в возрасте 40 лет несопоставимо ниже потенциальных затрат на высокотехнологичную медицинскую помощь и реабилитацию при поздней манифестации заболевания. Социально-экономический эффект также выражается в сохранении трудового потенциала населения и снижении нагрузки на государственный бюджет в части выплат по инвалидности и временной нетрудоспособности.

2. Алтернатива дорогостоящему определению скелетно-мышечного индекса (СМИ). В действующем протоколе диагностики предиабета к группе риска отнесены лица с «недостаточной мышечной массой», определяемой по СМИ. Однако расчет данного индекса требует использования специализированного оборудования (КТ, МРТ или биоимпедансометрии), которое труднодоступно на уровне первичной медико-санитарной помощи. Нами предлагается использование сывороточного креатинина как доступного лабораторного маркер объема мышечной массы. Данный подход соответствует принципам экономической эффективности: достижение аналогичного клинического результата (выявление лиц с низкой мышечной массой) при значительно меньших бюджетных затратах.

Выбор данного маркера подтверждается не только результатами нашего исследования, но и крупными международными проектами. В

частности, долгосрочные когортные исследования, такие как The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study (Япония, n=31,343), продемонстрировали, что низкий уровень сывороточного креатинина является независимым предиктором развития СД2, увеличивая риск манифестации заболевания почти в 2 раза [162]. В масштабном когортном исследовании Bao X. и соавт. охватившем более 57 000 участников, было доказано, что низкий уровень сывороточного креатинина является независимым предиктором развития СД2, что обосновывает его использование как доступного маркера мышечной массы [163]. Данные когортного исследования Kashima S. и соавт. (n=9667) подтверждают гипотезу об обратной связи между мышечной массой и диабетом: не только диабет ведет к потере мышц, но и низкая мышечная масса (оцененная по уровню креатинина) сама по себе предсказывает развитие СД2. Согласно данным когортного исследования Kashima S. и соавт. (n=9667), низкий уровень сывороточного креатинина является независимым предиктором манифестации СД2 у обоих полов, увеличивая риск развития заболевания на 40% у мужчин и на 69% у женщин, что подтверждает роль дефицита мышечной массы в патогенезе нарушений углеводного обмена Таким образом, внедрение данного маркера в алгоритм скрининга на уровне ПМСП позволит оптимизировать раннюю диагностику предиабета без привлечения дополнительных высокотехнологичных ресурсов [164].

3. Конкретизация показаний к ОГТТ. В действующем протоколе указано, что на ОГТТ направляются лица при «сомнительных значениях гликемии натощак». Данная формулировка затрудняет работу практического врача. Наш алгоритм дает врачу четкие объективные критерии (низкий сывороточный креатинин, высокий WHtR и пограничные значение гликемии натощак), кого именно нужно отправить на ОГТТ даже при нормальном сахаре натощак. Это исключает лишние необоснованные тесты и повышает выявляемость предиабета. Предложенный алгоритм оптимизирует диагностический поиск предиабета в условиях первичного звена здравоохранения. В то время как международные стандарты (WHO/IDF, 2006) регламентируют проведение нагрузочных проб для широкого круга лиц с нарушенной гликемией натощак [165], наше решение позволяет реализовать модель риск-ориентированного скрининга. Использование антропометрических и метаболических критериев в качестве фильтра снижает частоту избыточных назначений ОГТТ, обеспечивая экономическую эффективность диагностики без потери ее прогностической ценности

4. В рамках настоящего исследования был проведен сравнительный анализ прогностической значимости традиционных антропометрических маркеров – ИМТ и ОТ – в сопоставлении с индексом WHtR. Несмотря на широкое применение ИМТ и ОТ в действующем протоколе скрининга, результаты нашей 5-летней проспективной модели продемонстрировали

отсутствие у данных показателей статуса независимых предикторов развития предиабета. Ограниченность ИМТ обусловлена его неспособностью дифференцировать АО от общей массы тела, в то время как изолированное измерение ОТ не учитывает конституциональные особенности пациента. Интерпретация идентичного показателя ОТ существенно варьирует в зависимости от роста пациента, что в нашем исследовании привело к статистической незначимости стандартных антропометрических параметров. В отличие от них, индекс WHtR позволяет индивидуализировать оценку метаболического риска, доказывая, что при равных значениях ОТ вероятность развития нарушений углеводного обмена значительно выше у лиц с меньшим ростом.

При ИМТ <25 кг/м² индекс WHtR проявляет свою максимальную диагностическую ценность, выявляя так называемых «метаболически полных лиц с нормальным весом» (MONW — Metabolically Obese Normal Weight). Определение WHtR при ИМТ<25 кг/м² позволяет индивидуализировать диагностику: данный индекс доказывает, что при нормальном ИМТ риск развития предиабета существенно выше у пациентов с низким ростом и переизбытком висцерального жира. Это позволяет диагностировать АО у лиц, которых стандартный протокол ошибочно классифицируются как лица с низким риском.

Целесообразность использование WHtR подтверждается авторитетными международными клиническими рекомендациями:

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Великобритания): Являясь ведущим мировым институтом, ответственным за разработку стандартов доказательной медицины, в 2022 году официально рекомендовал использовать WHtR с пороговым значением > 0,5 в качестве первичного инструмента скрининга метаболического риска для взрослого населения, подчеркивая его превосходство над изолированным расчетом ИМТ [166].

- Мета-анализы Ashwell et al.: На основе статистической обработки данных более чем 300 000 респондентов было подтверждено, что WHtR обладает более высокой прогностической точностью в отношении СД2 по сравнению с ИМТ и ОТ, что особенно выражено в азиатских популяциях [167].

Индексы WHtR и TyG-индекс активно изучаются в мире, однако преимущественно в европейских, американских и восточноазиатских когортах. Согласно принципам доказательной медицины и методологии разработки клинических руководств (включая рекомендации ВОЗ), прямая экстраполяция пороговых значений метаболических маркеров из одной популяции в другую без локальной верификации методологически некорректна. Пороговые значения и прогностическая сила данных индексов популяционно-специфичны, так как напрямую зависят от этнических, генетических и поведенческих характеристик.

Общеизвестно, что лица азиатского происхождения при одинаковом ИМТ имеют более высокий процент висцерального жира по сравнению с европеоидами. Казахская популяция, относящаяся к центральноазиатскому этническому типу, имеет свои уникальные особенности распределения жировой ткани. В связи с этим верификация общепринятого мирового порога WHtR≥0,5 и определение точных точек отсечения (cut-off) для жителей Туркестанской области с ее специфическим метаболическим профилем и образом жизни является самостоятельным и приоритетным научным вкладом нашей работы.

Принципиальным методологическим отличием и новизной нашего исследования является его проспективный характер (5-летнее динамическое наблюдение). В то время как большинство имеющихся публикаций по данным маркерам носят одномоментный (поперечный) характер и фиксируют лишь ассоциации, наш дизайн позволил впервые показать именно предикторную (причинно-следственную) роль индексов WHtR и TyG.

Таким образом, научная новизна работы заключается не в открытии самих показателей, а в обосновании оригинальной, регионально верифицированной системы их применения для прогнозирования метаболических рисков в конкретной популяции Туркестанской области.

Таким образом, предлагаемая нами модификация алгоритма скрининга синхронизирована с передовыми международными гайдлайнами и направлена на повышение точности ранней диагностики предиабета на уровне первичного звена здравоохранения.

1. Обоснование необходимости фенотипирования предиабета в свете перехода на МКБ-11. Современные стандарты оказания помощи при СД2 диктуют необходимость пересмотра взглядов на предиабет как на гомогенное состояние в пользу выделения его специфических метаболических фенотипов. Предиабет представляет собой совокупность различных метаболических фенотипов – НГН, НТГ и их сочетания. Каждый из этих фенотипов обладает патофизиологическими особенностями и прогностической значимостью. В действующем клиническом протокле систематизация нарушений углеводного обмена опирается на структуру МКБ-10. В данном пересмотре состояния, предшествующие диабету, объединены в рамках рубрики R73.0 («Отклонения от нормы при исследовании на толерантность к глюкозе»). Хотя МКБ-10 и предусматривает определенную дифференциацию (например, выделение «гипергликемии неуточненной» и «нарушенной толерантности к глюкозе»), эти категории часто консолидируются в клинических протоколах под общим понятием предиабета. Такая структура кодирования в большей степени фиксирует факт лабораторного отклонения, нежели акцентирует внимание на этиологической неоднородности состояний.

Переход к МКБ-11 (ВОЗ) представляет собой качественный этап в детализации диагностического поиска. Предиабет перенесен из категории «симптомов и признаков» (раздел R) в фундаментальный раздел 05 «Эндокринные заболевания и нарушения обмена веществ», что закрепляет за ним статус полноценной нозологической единицы.

Введена категория 5A41 «Гликемия промежуточного уровня» (Intermediate hyperglycaemia), которая постулирует предиабет как самостоятельную стадию заболевания, требующую активного медицинского вмешательства. Установлена четкая рубрикация: 5A41.0 – НГН и 5A41.1 – НТГ, что официально закрепляет необходимость их раздельной диагностики [168].

Разработанный в данном исследовании алгоритм скрининга базируется на научно обоснованном разделении фенотипов, что подтверждается результатами крупнейших эпидемиологических исследований. НГН (5A41.0) преимущественно детерминирована печеночной инсулинорезистентностью, в то время как НТГ (5A41.1) обусловлена резистентностью скелетных мышц и нарушением секреции инсулина [169]. Доказано, что риск сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности значительно выше у лиц с НТГ по сравнению с изолированной НГН [170]. Объединение этих групп в одну категорию ведет к потере точности прогноза и нерациональному распределению ресурсов здравоохранения. По данным популяционных исследований (включая NHANES), использование только гликемии натощак приводит к недовыявлению значительной доли случаев нарушений углеводного обмена, прежде всего НТГ, которая выявляется при проведении ОГТТ. По различным оценкам, доля таких случаев может достигать 20–40% [171]. Без применения ОГТТ точное фенотипирование предиабета согласно критериям МКБ-11 невозможно, что ведет к существенной гиподиагностике лиц группы высокого риска.

В предложенном нами алгоритме уточнена роль гликированного гемоглобина в диагностике предиабета. Уровень HbA1c целесообразно определять после установления подтипа предиабета по гликемии натощак и ОГТТ. Он не определяет подтип НУО, однако позволяет подтвердить наличие хронической гипергликемии. Наряду с этим, внесенные уточнения в алгоритм диагностики предиабета подчеркивают клиническую значимость дифференциации подтипов и выделяют высокую прогностическую значимость определения НТГ как подтипа с повышенным риском прогрессирования в СД2. Предложенные уточнения могут быть опробованы в условиях ПМСП в формате пилотных проектов, без изменения базовой структуры скрининга, предусмотренной протоколом №139 МЗ РК.

В рамках настоящего исследования не предполагается экстраполяция количественных показателей на все население Казахстана, данное ограничение четко отражено в разделе ограничений исследования.

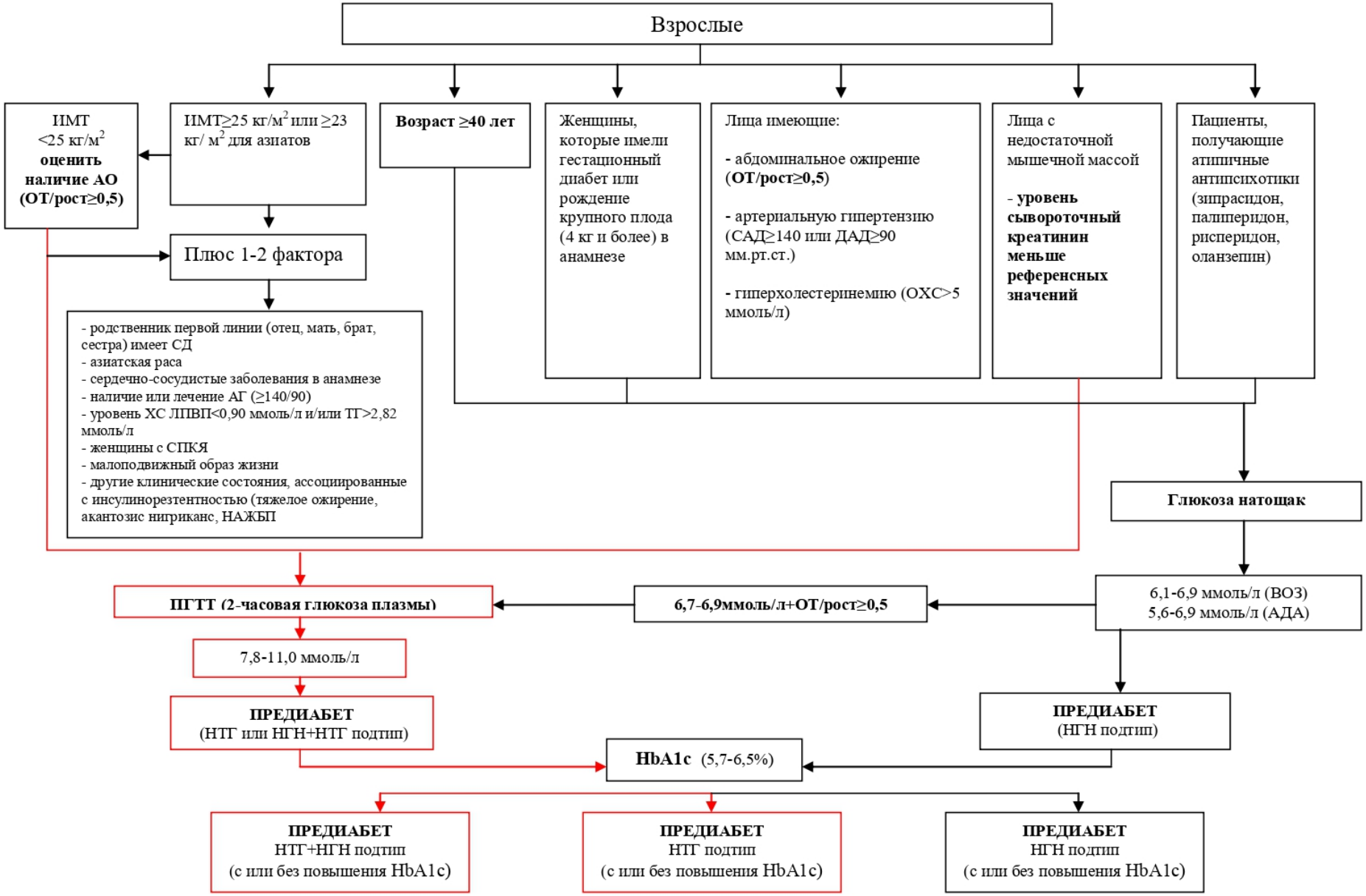
Экстраполяции подлежат выявленные нами закономерности и тенденции, отражающие роль факторов риска и особенности подтипов предиабета. Эти закономерности согласуются с результатами крупных международных исследований и мировыми эпидемиологическими трендами, что подтверждает их внешнюю валидность и позволяет рассматривать предложенные уточнения как потенциально применимые в практике ПМСП. Вместе с тем перенос предложенных уточнений на уровень национального протокола требует апробации в формате пилотных проектов. Результаты исследования предлагаются как научное обоснование для проведения многоцентровых исследований с последующей внешней валидацией модели в других регионах страны — что является стандартным этапом разработки скрининговых инструментов.

Схема 3 - Алгоритм скрининга предиабета.

Примечание. Направление на ОГТТ в приоритетном порядке при наличии всех трех критериев:

- пограничные значения гликемии натощак (6,1–6,9 ммоль/л по ВОЗ или 5,6–6,9 ммоль/л по АДА);
- АО по WHtR ≥0,5;
- уровень сывороточного креатинина ниже референсных значений.

При наличии любого одного или двух из перечисленных критериев — решение о проведении ОГТТ принимается индивидуально с учетом дополнительных факторов риска.


Взрослые
ИМТ <25 кг/м2 оценить наличие АО (ОТ/рост≥0,5)
ИМТ≥25 кг/м2 или ≥23 кг/ м2 для азиатов
Возраст ≥40 лет
Женщины, которые имели гестационный диабет или рождение крупного плода (4 кг и более) в анамнезе
Лица имеющие:
- абдоминальное ожирение (ОТ/рост≥0,5)
- артериальную гипертензию (САД≥140 или ДАД≥90 мм.рт.ст.)
- гиперхолестеринемию (ОХС>5 ммоль/л)
Лица с недостаточной мышечной массой
- уровень сывороточный креатинин меньше референсных значений
Пациенты, получающие атипичные антипсихотики (зипрасидон, палиперидон, рисперидон, оланзепин)
Плюс 1-2 фактора
- родственник первой линии (отец, мать, брат, сестра) имеет СД
- азиатская раса
- сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе
- наличие или лечение АГ (≥140/90)
- уровень ХС ЛПВП<0,90 ммоль/л и/или ТГ>2,82 ммоль/л
- женщины с СПКЯ
- малоподвижный образ жизни
- другие клинические состояния, ассоциированные с инсулинорезтентностью (тяжелое ожирение, акантозис нигриканс, НАЖБП
Глюкоза натощак
6,1-6,9 ммоль/л (ВОЗ)
5,6-6,9 ммоль/л (АДА)
6,7-6,9ммоль/л+ОТ/рост≥0,5
ПГТТ (2-часовая глюкоза плазмы)
7,8-11,0 ммоль/л
ПРЕДИАБЕТ (НТГ или НГН+НТГ подтип)
ПРЕДИАБЕТ (НГН подтип)
HbA1c (5,7-6,5%)
ПРЕДИАБЕТ НТГ+НГН подтип (с или без повышения HbA1c)
ПРЕДИАБЕТ НТГ подтип (с или без повышения HbA1c)
ПРЕДИАБЕТ НГН подтип (с или без повышения HbA1c)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 представляет собой серьезную медико-социальную проблему, относящуюся к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний и являющуюся одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в глобальном масштабе. По данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире насчитывается около 463 млн взрослых с сахарным диабетом, а еще 374 млн имеют предиабет, к 2045 году прогнозируется рост глобальной распространенности диабета до 700 млн человек [172]. Ситуация в Казахстане также вызывает серьезную тревогу. По данным национальных регистров, за последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности СД2. Однако реальная численность больных, вероятно, превышает официальные показатели вследствие высокой доли недиагностированных случаев.

Развитие СД2 носит длительный характер, при этом предиабет выступает стадией, предшествующей манифестации данного заболевания. Предиабет часто трактуют лишь как фактор риска, тогда как это самостоятельное клинически значимое состояние, предшествующее не только развитию СД2, но и повышающее риск сердечно-сосудистых событий (ИБС, инсульта, сердечной недостаточности), хронической болезни почек, неалкогольной жировой болезни печени, ранних микрососудистых осложнений, а также общей смертности. Более того, без целенаправленных вмешательств ежегодно в диабет прогрессируют порядка 5–10% людей с предиабетом, а кумулятивно до 70% в итоге развивают манифестный СД2 [173]. Именно поэтому предиабет должен быть объектом пристального изучения и ранних действий, необходимо выявлять его на доклинической стадии, детально характеризовать подтипы и модифицируемые факторы риска. Особую значимость имеет изучение ранних стадий НУО, поскольку именно предиабет представляет собой «окно возможностей» для профилактики диабета. При этом в Казахстане ограничено число когортных исследований, позволяющих проследить естественное течение предиабета, а также мало данных о факторах, способствующих как прогрессии, так и регрессу данного состояния. Большинство эпидемиологических исследований в нашей стране являются одномоментными поперечными и проводились при ограниченном наборе диагностических тестов, что затрудняет оценку истинного бремени предиабета. Недостаточно изучена структура подтипов предиабета (НГН, НТГ, сочетанные формы), а также роль социально-демографических, поведенческих и метаболических факторов. Таким образом, изучение распространенности, структуры и динамики НУО в популяции Казахстана является актуальной задачей как для науки, так и для практического здравоохранения, поскольку позволяет разработать эффективные алгоритмы скрининга и профилактики диабета на ранних стадиях. В связи с вышеизложенным, в настоящем исследовании изучалась

распространенность предиабета на основе гликемии натощак и 2-часового ОГТТ, а также оценивались не только риски развития предиабета у лиц с исходной НГ, но и возможности его регресса в НГ.

В изучаемой когорте за 5-летний период наблюдения отмечено существенное изменение структуры НУО. Доля НГ снизилась с 72,8% до 61,8%. При этом распространенность предиабета возросла с 19,3% до 27,3%, а СД2 – с 7,9% до 10,9%. За 5-летний период наблюдался рост доли лиц с предиабетом и СД2 на фоне уменьшения доли лиц с НГ, что отражает неблагоприятные тенденции в популяции и подтверждает нарастающее бремя НУО.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными ранее опубликованных международных и отечественных исследований. В популяционном исследовании в Саудовской Аравии распространенность предиабета составила 27,6%, в индийском национальном исследовании - 24,7%, в странах Латинской Америки объединенная оценка распространенности предиабета составила 24%. Эти показатели согласуются с нашими итоговыми результатами и подчеркивает высокое бремя предиабета в различных популяциях [174,175,176].

Согласно полученным данным, распространенность предиабета в рамках казахстанского исследования NOMAD составила около 38,2% [46], что существенно выше наших показателей. Различия могут быть обусловлены как используемыми диагностическими критериями, так и особенностями выборки. Особенностью нашего исследования является то, что распространенность предиабета оценивалась с учетом его фенотипов (НГН, НТГ, комбинированная форма), что позволяет более детально рассматривать патофизиологические механизмы НУО. В отличие от подхода, основанного только на определении уровня гликированного гемоглобина, наш подход позволяет разграничить мышечную (НТГ) и печеночную (НГН) ИР, а также выделять сочетанные формы, которые имеют наибольший риск прогрессирования в диабет. Применение гликированного гемоглобина в популяциях с высокой распространенностью анемии, что характерно и для Казахстана, может приводить к ложному завышению распространенности предиабета, тогда как гемолитические и некоторые другие виды анемий способны ее занижать. Использование гликированного гемоглобина как единственного критерия не всегда отражает истинную структуру предиабета и может смещать оценку его распространенности. Определение НГН и НТГ является важным, поскольку позволяет дифференцировать патофизиологические механизмы ИР, что имеет значение для выбора оптимальной тактики профилактических вмешательств.

В нашем исследовании в структуре предиабета преобладала НГН, составляя 90,9% всех случаев предиабета. Доля НТГ составила 7,4%, а комбинированная форма НГН+НТГ встречалась относительно редко – лишь у 1,6% участников. При повторном обследовании структура

предиабета существенно изменилась. Хотя НГН оставалась доминирующим подтипом (74,0%), ее доля значительно снизилась. Распространенность НТГ уменьшилась до 4,6%, тогда как комбинированная форма НГН+НТГ резко возросла до 21,4%. Данное изменение структуры предиабета в изучаемой нами выборке отражает неблагоприятную динамику НУО, поскольку сочетанные формы характеризуются более выраженной ИР и ассоциированы с более высоким риском прогрессии в СД2 по сравнению с изолированными фенотипами.

По результатам нашего исследования НГН и НТГ ассоциированные формы имели разные социально-демографические, антропометрические и биохимические характеристики. НГН чаще встречался у более молодых участников и среди женщин, тогда как НТГ- у лиц более старшего возраста и преимущественно среди мужчин. Значения WHtR, ВАЖТ, АД были значительно выше у лиц с НТГ и НГН+НТГ, тогда как участники с НГН имели более высокие показатели MedDietScore и мышечной силы. Наряду с низкой мышечной силой кисти, более низкие значения сывороточного креатинина могут свидетельствовать о сниженной мышечной массе у лиц с НТГ, что патофизиологически соответствует мышечной ИР, лежащей в основе НТГ. НТГ-ассоциированные формы также характеризовались более атерогенным профилем – повышенными значениями ОХС, ХС-ЛПНП и сниженным ХС-ЛПВП.

Термин «предиабет» используется в медицинской литературе с 1918 года и наиболее активно изучается в последние годы [177]. Несмотря на широкое освещение предиабета в научной литературе, осведомленность населения о данном состоянии остается крайне низкой. Так, по результатам опроса лишь 22% респондентов сообщили, что знакомы с понятием предиабета, при этом осведомленность о собственном состоянии составила 11,0%. Низкая осведомленность населения о предиабете отмечается и в других странах. По данным анализа NHANES в США, лишь 15,4% взрослых с предиабетом знали о своем состоянии, причем этот показатель практически не изменился за последние годы [178]. По данным CDC, в 2005–2010 гг. осведомленность о предиабете не превышала 14% [179]. В исследовании из Южного Китая сообщается, что уровень осведомленности составляет 38,5% среди лиц с подтвержденным предиабетом, что выше, чем в США [180]. В исследовании Gopalan и соавт. только 11,8% участников с предиабетом знали о своем состоянии, и именно они чаще вовлекались в профилактические мероприятия, что подчеркивает важность своевременного информирования [181].

На следующем этапе было изучено 5-летнее развитие предиабета у лиц с исходной НГ, при котором выявлено, что предиабет развился у 27,9% участников. Частота развития СД2 среди участников с исходной НГ была низкой (0,63%), что свидетельствует о том, что переход к диабету преимущественно осуществляется через промежуточную стадию - предиабета. Накопленный риск развития предиабета увеличивался с

увеличением длительности наблюдения. В структуре предиабета преобладала НГН, доля которой составила 77,5%, тогда как подтипы НТГ и НГН+НТГ встречались с частотой 2,3% и 20,2% соответственно. Ориентировочная годовая вероятность развития предиабета составила 6,5%.

В результате нескорректированной бинарной логистической регрессии были выявлены предикторы, способствовавшие развитию предиабета – женский пол, возраст старше 40 лет, состояние в браке, повышенные значения ИМТ, ОТ, WHR, WHtR, ВАЖТ, ГКН, ОГТТ, ОХС, ТГ, TyG-индекса, наличие АО и низкие баллы по MedDietScore. После коррекции на потенциальные конфаундеры связь с развитием предиабета сохраняли – возраст, WHtR, ВАЖТ, MedDietScore и ОГТТ. Таким образом, независимыми предикторами развития предиабета у лиц с исходной НГ являлись возраст старше 40 лет, маркеры АО (WHtR и ВАЖТ), неблагоприятные привычки питания и повышенные значения ОГТТ. Наблюдалась тенденция роста шансов развития предиабета с увеличением возрастной категории. По сравнению с группой <40 лет шансы исхода были выше в 40–49 лет в 3,1 раза, в 50–59 лет в 3,8 раза, в категории ≥60 лет в 3,7 раза. С увеличением WHtR на 0,1 единицу шансы развития предиабета возрастали примерно на 37%. Каждое увеличение площади висцеральной жировой ткани на 10 см² ассоциировалось с ростом шансов развития предиабета на 4%. Приверженность средиземноморской диете оказывала защитный эффект, каждый дополнительный балл по MedDietScore был связан со снижением шансов развития предиабета на 6%. Каждый прирост уровня глюкозы после 2-часового ОГТТ на 1 ммоль/л был ассоциирован с увеличением шансов развития предиабета на 46%.

На основе выявленных независимых предикторов была построена прогностическая модель А, включавшая WHtR, и альтернативная модель В, основанная на показателях ВАЖТ. Обе модели продемонстрировали сопоставимую предсказательную способность (AUC 0,70), что указывает на их умеренную дискриминационную силу. В качестве рабочей модели для применения в клинической практике была выбрана модель А, поскольку WHtR легко рассчитывается и не требует сложных вычислений, в отличие от оценки ВАЖТ. При оптимальном пороге индекса Юдена чувствительность и специфичность прогностической модели составила 0,550 и 0,741 соответственно. При таком уровне прогностическая модель способна предсказывать верно 55% всех действительных случаев развития предиабета и 74% случаев сохранения НГ.

На следующем этапе было изучено естественное течение предиабета и определены факторы, ассоциированные с его регрессией в НГ. Результаты нашего исследования показывают, что более половины случаев предиабета регрессируют в НГ, у 36,1% наблюдается персистенция предиабета, а переход в СД2 отмечен у 13,1%. В структуре предиабета НГН являлась более благоприятным подтипом по сравнению с НТГ-

комбинированным подтипом. Регресс в НГ наблюдался у 53,2% респондентов с НГН, тогда как в группе НТГ и НГН+НТГ только у 27,3% участников отмечалась реверсия гликемии натощак к норме. Лица с комбинированным подтипом предиабета чаще демонстрировали персистенцию и реже - переход в НГ. Годовая вероятность регресса для лиц с НГН составила 14,1%, тогда как для комбинированного подтипа она не превышала 6%.

В однофакторной бинарной логистической регрессии факторами, ассоциированными с регрессией являлись – женский пол, возраст младше 60 лет, отсутствие курения, низкий уровень стресса, более высокая приверженность MedDiet, низкие исходные значения ТГ, ХС-ЛПОНП, TyG-индекс и ТГ/ЛПВП. После коррекции на потенциальные конфаундинг факторы женский пол, возраст младше 60 лет, отсутствие курения, низкий уровень стресса, высокая приверженность MedDiet, низкие значение ТГ, TyG-индекса и ТГ/ЛПВП сохранили статистически значимую связь с регрессией предиабета в НГ.

На основе указанных факторов была создана прогностическая модель, предсказывающая вероятность регресса предиабета в НГ, которая включала такие факторы как пол, возраст, уровень стресса, баллы по MedDietScore и TyG-индекс. Значение AUC для модели составило 0,745, что соответствует умеренной дискриминационной способности. При оптимальном пороге индекса Юдена чувствительность и специфичность прогностической модели составила 0,823 и 0,550 соответственно. При таком уровне прогностическая модель способна верно предсказывать 82,3% всех действительных случаев регресса и 55% случаев отсутствия регресса.

Выводы.

1. За 5-летний период наблюдения выявлен рост распространенности предиабета (с 19,3% до 27,3%) и сахарного диабета 2 типа (с 7,9% до 10,9%). Структура предиабета изменилась за счет снижения доли изолированной НГН (с 90,9% до 74,0%) и увеличения сочетанных форм (НГН+НТГ) (с 1,6% до 21,4%). Предиабет был ассоциирован с более старшим возрастом, избыточной массой тела и абдоминальным ожирением, неблагоприятным липидным профилем, меньшей приверженностью к средиземноморской диете и сниженной мышечной силой по сравнению с нормогликемией. Подтип предиабета, ассоциированный с НТГ, характеризовался более старшим возрастом, более выраженным абдоминальным ожирением (ИМТ, ОТ, WHtR, ВАЖТ), более низкими значениями MedDietScore, мышечной силы и сывороточного креатинина, а также менее благоприятным кардиометаболическим профилем (повышенные ОХС, ХС ЛПНП, HbA1c, САД и ДАД и сниженный уровень ХС ЛПВП) по сравнению с НГН.

2. У лиц с исходной нормогликемией за 5-летний период наблюдения кумулятивная инцидентность предиабета составила 27,9% (в среднем 5,6% в год). Независимыми предикторами развития предиабета являлись возраст ≥40 лет (сОШ = 3,7 для группы ≥60 лет), показатель WHtR >0,58 (сОШ = 1,857), объем висцеральной абдоминальной жировой ткани (на каждые 10 см² сОШ = 1,041), уровень глюкозы через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста (при ≥6,2 ммоль/л сОШ = 2,783), а также низкая приверженность средиземноморской диете (при MedDietScore ≤23 баллов сОШ = 2,046).

3. Среди лиц с исходным предиабетом за 5-летний период наблюдения спонтанный регресс в нормогликемию отмечен у 50,8% (в среднем 13,2% в год), сохранение предиабета — у 36,1%, прогрессирование в сахарный диабет 2 типа — у 13,1% (2,8% в год). Регресс чаще наблюдался при изолированной нарушенной гликемии натощак, тогда как при сочетанных формах вероятность реверсии предиабета была ниже. Независимыми факторами, повышающими вероятность регресса, являлись женский пол (для мужчин сОШ = 0,300), возраст младше 60 лет (для ≥60 лет сОШ = 0,191), низкий уровень стресса (для умеренного уровня сОШ = 0,272) и высокая приверженность средиземноморской диете (сОШ = 1,083 на каждый балл). Неблагоприятными факторами, ассоциированными с меньшей вероятностью регресса, были повышенные исходные уровни триглицеридов (на 1 ммоль/л сОШ = 0,299), TyG-индекса (на 1 единицу сОШ = 0,145) и соотношения ТГ/ЛПВП (на 1 единицу сОШ = 0,277).

4. На основании полученных результатов предложены уточнения к применению существующего клинического алгоритма скрининга и диагностики предиабета. При оценке абдоминального ожирения предложено использовать показатель ОТ/рост (WHtR), значение ≥0,5 которого отражает наличие абдоминального ожирения и ассоциировано с повышенным риском развития НТГ-ассоциированного подтипа предиабета. Вместо определения скелетно-мышечного индекса, оценка которого затруднена в условиях первичной медико-санитарной помощи, предложено использовать уровень сывороточного креатинина как доступный косвенный маркер мышечной массы. Значения креатинина ниже референсных диапазонов могут свидетельствовать о сниженной мышечной массе, что ассоциировано с повышенным риском развития НТГ-сочетанных форм предиабета. Порог начала скрининга предложено снизить с 45 до 40 лет, поскольку в исследуемой когорте риск предиабета существенно возрастал уже с возраста ≥40 лет. Вместо общей формулировки «ОГТТ проводится при сомнительных значениях гликемии для уточнения диагноза» предложена конкретизация: направление пациентов на ОГТТ при наличии абдоминального ожирения (WHtR≥0,5), сниженной мышечной массы (по уровню сывороточного креатинина) и пограничных значениях гликемии натощак, что позволяет оптимизировать

нагрузку на лабораторную службу, фокусируя ОГТТ на группах максимального риска. После установления подтипа предиабета по данным гликемии натощак и ОГТТ предложено определение уровня гликированного гемоглобина для подтверждения хронической гипергликемии. Алгоритм предусматривает фенотипирование предиабета с разграничением НГН и НТГ в соответствии с кодами МКБ-11 (5A41.0 и 5A41.1) что позволяет индивидуализировать прогноз и тактику ведения пациента.

Практические рекомендации.

1. Внедрить использование индекса WHtR в качестве обязательного селективного фильтра при проведении скрининга предиабета, особенно в группе лиц с нормальным ИМТ (ИМТ < 25 кг/м²). Данный подход позволяет идентифицировать скрытое АО и выявлять категорию «метаболически полных лиц с нормальным весом» (Metabolically Obese Normal Weight). Применение порога WHtR ≥ 0,5 обеспечивает верификацию групп высокого риска, которые при стандартном подходе (ориентированном только на ИМТ согласно текущим протоколам МЗ РК) ошибочно классифицируются как метаболически здоровые. Это позволяет своевременно назначать ОГТТ и меры профилактики, предотвращая пропуск манифестации НТГ. Наряду с этим, WHtR является более чувствительным маркером АО, чем ОТ, и позволяет лучше выявлять пациентов с повышенным риском развития предиабета. Простота интерпретации WHtR (универсальный порог 0,50) делает его более пригодным для применения в клинической практике.

2. Рекомендуется снижение возрастного порога начала массового скрининга предиабета с 45 до 40 лет. Данная рекомендация базируется на результатах проведенного анализа, который показал статистически значимый рост метаболических нарушений именно в возрастной группе 40–49 лет. Смещение фокуса внимания на этот период позволяет не только выявить скрытый предиабет на 5 лет раньше стандартных сроков, но и своевременно начать профилактические вмешательства, предотвращая манифестацию диабета в наиболее старшем возрасте.

3. Рекомендуется использовать уровень сывороточного креатинина в качестве доступного косвенного маркера мышечной массы вместо скелетно-мышечного индекса, определение которого ограничено в рутинной практике. Низкие значения креатинина относительно референсных могут свидетельствовать о снижении мышечной массы, что следует учитывать как фактор риска развития предиабета.

4. Применять дифференцированный подход к выбору метода лабораторной диагностики в зависимости от выявленного метаболического фенотипа пациента:

- Направлять на ОГТТ в приоритетном порядке лиц с сочетанием АО (WHtR≥0,5), пограничных значений гликемии натощак и низкой мышечной массы (по уровню сывороточного креатинина). Данная

комбинация маркеров характеризуется высокой вероятностью наличия НТГ, которая остается невыявленной при стандартном измерении глюкозы натощак.

- Использовать определение глюкозы плазмы натощак в качестве первичного теста для лиц без выраженных признаков висцерального ожирения и низкой мышечной массы (саркопении).
- Проводить определение уровня HbA1c на завершающем этапе диагностического поиска для верификации состояния хронической гипергликемии.

Такая каскадная модель обеспечивает высокую диагностическую чувствительность в отношении наиболее агрессивных подтипов предиабета, оптимизируя при этом ресурсы ПМСП за счет селективного назначения нагрузочных тестов.

5. При выборе тактики ведения пациента с предиабетом рекомендуется учитывать подтип нарушения углеводного обмена. При НГН — принимать во внимание ее более высокую склонность к спонтанному регрессу в нормогликемию, особенно у женщин и лиц моложе 60 лет. При НТГ-ассоциированном подтипе — акцентировать вмешательства на повышении чувствительности скелетных мышц к инсулину.

6. При мониторинге факторов риска и лабораторных показателей, наряду с оценкой поведенческих факторов, ИМТ, ОТ, липидного профиля и уровня гликированного гемоглобина (клинический протокол диагностики и лечения предиабета №139, от 3 июня 2021 г.), следует обращать внимание на значение WHtR (целевое значение <0,50), интегральный TyG-индекс (целевое значение <8,5), уровень сывороточного креатинина, а также на модификацию рациона в соответствии с принципами здорового питания.

Практические рекомендации разработаны на основе анализа полученных данных и согласованы с положениями протокола №139 МЗ РК. Реализация представленных практических рекомендаций позволит повысить эффективность раннего выявления и профилактики предиабета в условиях ПМСП, способствуя своевременной стратификации риска, оптимизации маршрутизации пациентов и снижению вероятности прогрессирования предиабета в сахарный диабет 2 типа.

Разработанные дополнения к алгоритму скрининга предиабета носят рекомендательный характер и позиционируются как научно обоснованная база для совершенствования национальной стратегии борьбы с СД2.

Мы осознаем, что внесение изменений в действующие клинические протоколы (в частности, №139 от 2021 г.) требует комплексного подхода. В связи с этим, результаты данного исследования предлагаются в качестве основы для проведения пилотной апробации в отдельных регионах Казахстана. Дальнейшая интеграция предложенных маркеров (WHtR, креатинин) в стандарты ПМСП должна опираться на дополнительные

многоцентровые исследования, подтверждающие их воспроизводимость в различных популяционных группах страны, что позволит принять окончательное решение о масштабировании данных нововведений на государственном уровне

Ограничения исследования (Study Limitations)

Несмотря на научную обоснованность и практическую значимость полученных результатов, в данной работе следует выделить ряд ограничений:

1. Учитывая дизайн проспективного 5-летнего исследования с фиксированными точками контроля (исходное состояние и финальный визит), данные о наступлении исходов (развитие предиабета или регресс в нормогликемию) рассматривались как интервально-цензурированные. Поскольку точный момент манифестации метаболических нарушений в течение 5-летнего периода наблюдения оставался неизвестным, для статистической оценки кумулятивного риска использовались актуарные методы анализа выживаемости (график таблиц дожития).

2. Ряд данных (уровень стресса, особенности рациона питания) собирался с использованием стандартизированных опросников и интервью. Это предполагает наличие субъективного фактора и возможной ошибки воспоминания со стороны участников.

3. Выявление НГН и НТГ проводилось на основании однократной гликемии натощак и ОГТТ. Это может приводить к переоценке распространенности предиабета из-за биологической вариабельности показателя и не исключает эффект регрессии к среднему (regression to the mean). Однако использование критериев ВОЗ позволило выделить более специфичную группу участников и минимизировать данное влияние.

4. Одним из ограничений настоящего исследования является отсутствие внешней валидации разработанных прогностических моделей на независимой выборке. Исследование проводилось на региональной когорте Туркестанской области, что ограничивает прямую экстраполяцию количественных характеристик моделей (коэффициентов, показателей дискриминации и точности прогнозирования) на другие регионы Казахстана с иными демографическими и этническими особенностями. Вместе с тем выявленные закономерности, касающиеся роли возраста, абдоминального ожирения, фенотипов предиабета и различий между факторами развития и регресса предиабета, согласуются с результатами крупных международных исследований, что свидетельствует об их биологической и клинической воспроизводимости. Внешняя валидация моделей в других популяционных группах страны рассматривается как приоритетное направление дальнейших исследований, что соответствует общепринятой методологии разработки и внедрения прогностических моделей в клиническую практику.

5. Одним из ограничений настоящего исследования является невозможность полного исключения влияния медикаментозной терапии на динамику показателей углеводного обмена в течение всего периода наблюдения. В рамках данного исследования не проводился углубленный анализ влияния принимаемых лекарственных препаратов на показатели углеводного обмена. Поскольку исследование было инициировано до официального принятия клинического протокола №139 – большинство участников не получали специфической медикаментозной терапии предиабета на протяжении большей части периода наблюдения. Вместе с тем мы признаем что после официального внедрения протокола в 2021 году, в последний год наблюдения, часть участников теоретически могла начать получать соответствующее лечение что могло оказать опосредованное влияние на итоговые показатели регресса. Данное обстоятельство рассматривается как ограничение исследования.

6. Дополнительным ограничением работы является использование расчетной скорости клубочковой фильтрации на основе исключительно сывороточного креатинина (формула CKD-EPI). Мы признаем, что у лиц с выраженным дефицитом мышечной массы уровень эндогенного креатинина может быть исходно снижен независимо от функционального состояния почек. Это может приводить к математическому завышению показателей рСКФ, потенциально маскируя начальные стадии почечной дисфункции. Однако в рамках данной работы использование сывороточного креатинина было методологически обосновано тем, что креатинин выступает в роли суррогатного маркера состояния скелетно-мышечной массы. Поскольку саркопения является одним из ключевых патофизиологических механизмов развития инсулинорезистентности и предиабета, сохранение креатинина в анализе позволило нам оценить метаболический вклад мышечного компонента. Учитывая фокус данного исследования на поиске доступных метаболических предикторов для первичного звена здравоохранения и значимость креатинина как косвенного индикатора состояния скелетно-мышечного компонента, данное ограничение следует учитывать при интерпретации результатов, однако оно не снижает практической ценности использования сывороточного креатинина как доступного суррогатного маркера мышечной массы в условиях первичного звена здравоохранения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Tran B.V., Tran T.M., Tran N.Q. High prevalence of prediabetes and type 2 diabetes, and identification of associated factors, in high-risk adults in Vietnam: A cross-sectional study // Diabetes Epidemiology and Management. – 2025. – Vol. 17. – Art. 100239.
2. Sandforth L., Kullmann S., Sandforth A., Fritsche A., Jumpertz-von Schwartzenberg R., Stefan N., Birkenfeld A. L. Prediabetes remission to reduce the global burden of type 2 diabetes // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 36, No. 10. – P. 899–916.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. – Brussels: International Diabetes Federation, 2025. – 1 p.
4. Zeyad M., Saudi L., Maraqa B., et al. Prevalence of prediabetes and associated risk factors in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review // BMC Public Health. – 2025. – Vol. 25. – Art. 1382. – DOI: 10.1186/s12889-025-22598-3. P.1
5. Rooney M.R., He J.H., Salpea P., Genitsaridi I., Magliano D.J., Boyko E.J., Wallace A.S., Fang M., Selvin E. Global and Regional Prediabetes Prevalence: Updates for 2024 and Projections for 2050 // Diabetes Care. – 2025. – Epub ahead of print.
6. Bullard K.M., Saydah S.H., Imperatore G., Cowie C.C., Gregg E.W., Geiss L.S., Cheng Y.J., Rolka D.B., Williams D.E., Caspersen C.J. Secular changes in U.S. prediabetes prevalence defined by hemoglobin A1c and fasting plasma glucose: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999–2010 // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, No. 8. – P. 2286–2293.
7. Yudkin J.S., Montvida O. Prediabetes: much more than just a risk factor // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2025. – Vol. 13, Issue 2. – P. 75–77.
8. Lawal Y., Bello F., Kaoje Y.S. Prediabetes Deserves More Attention: A Review // Clinical Diabetes. – 2020. – Vol. 38, No. 4. – P. 328–338.
9. Li N., Lu C., Ma Y., Wang X., Ling Y., Yin Y., Li S., Huang J., Yu L., Dong W., He H., Kang M., Ma L., Gu M., Zhao L., Huang Y., Liu F., Wang Y., Gai X., Jiang J., Ding X. Factors associated with progression of different prediabetic status to diabetes: a community-based cohort study // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2022. – Vol. 184. – Art. 109193. – p. 7.
10. Hu S., Ji W., Zhang Y., *et al.* Risk factors for progression to type 2 diabetes in prediabetes: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. – 2025. – Vol. 25. – Art. 1220.
11. Lazo-Porras M., Bernabe-Ortiz A., Ruiz-Alejos A., Smeeth L., Gilman R.H., Checkley W., Málaga G., Miranda J.J. Regression from prediabetes to normal glucose levels is more frequent than progression towards diabetes: The CRONICAS Cohort Study // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2020. – Vol. 163. – Art. 107829.
12. Yang H., Liu Y., Huang Z., Deng G. Achieving prediabetes reversal in China: a nationwide longitudinal study on the role of blood glucose and lipid

management in middle-aged and elderly adults // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2025. – Vol. 15. – Art. 1463650.
13. Ибрагимова С.И., Рустемова С.А., Нускабаева Г.О., Джунусбекова Г.А. Распространенность предиабета и сахарного диабета 2 типа среди жителей Туркестанской области // Медицина (Алматы). – 2019. – № 12 (210). – С. 34–41.
14. Orazumbekova B., Issanov A., Atageldiyeva K., Berkinbayev S., Junusbekova G., Danyarova L., et al. Prevalence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in Kazakhstan: findings from large study // Frontiers in Public Health. – 2022. – Vol. 10. – Art. 810153.
15. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes: present and future perspectives // Clinical Diabetes and Endocrinology. – 2019. – Vol. 5. – P. 1–8.
16. Yau J.W., Thor S.M., Ramadas A. Nutritional strategies in prediabetes: a scoping review of recent evidence // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, No. 10. – P. 2990.
17. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: 8th ed. – Brussels: International Diabetes Federation, 2017. – p. 49.
18. World Health Organization. Global report on diabetes. – Geneva: World Health Organization, 2016. – p. 21–24.
19. Bell K., Shaw J. E., Maple-Brown L., et al. A position statement on screening and management of prediabetes in adults in primary care in Australia // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 164. – Art. 108188. – 12 p.
20. Sharabi K., Tavares C. D., Rines A. K., Puigserver P. Molecular pathophysiology of hepatic glucose production // Molecular Aspects of Medicine. – 2015. – Vol. 46. – P. 21–33.
21. Brannick B., Dagogo-Jack S. Prediabetes and cardiovascular disease: pathophysiology and interventions for prevention and risk reduction // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2018. – Vol. 47, № 1. – P. 33–50.
22. Meyer C., Pimenta W., Woerle H. J., et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans // Diabetes Care. – 2006. – 29(8): 1909–1914.
23. London A., Lundsgaard A.-M., Kiens B., Bojsen-Møller K.N. The Role of Hepatic Fat Accumulation in Glucose and Insulin Homeostasis–Dysregulation by the Liver // *J. Clin. Med.* – 2021. – 10(3): 390.
24. Kanat M., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M.A. Treatment of prediabetes // World Journal of Diabetes. – 2015. – 6(12): 1207–1222.
25. Oh M.-R., Jung S.-J., Bae E.-J., Park B.-H., Chae S.-W. Clinical characteristics and associated risk factors of prediabetes in the Southwestern Region of Korea from 2010–2019 // J. Clin. Med. – 2020. – 9(4): 1114.
26. McCain J. Prediabetes: Pre–Does Not Mean Preordained // *Managed Care*. – 2016. – 25(5). – P. 35–41.

27. Jagannathan R., Neves J.S., Dorcely B., Chung S.T., Tamura K., Rhee M., Bergman M. The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2020. – Vol. 13. – P. 3787–3805.
28. Vijayakumar P., Hoyer A., Nelson R.G., Brinks R., Pavkov M.E. Estimation of chronic kidney disease incidence from prevalence and mortality data in American Indians with type 2 diabetes // PLOS ONE. – 2017. – 12(2): e0171027.
29. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review // World Journal of Diabetes. – 2015. – 6(2): 296–303.
30. Juarez D.T., Demaris K.M., Goo R., Mnatzaganian C.L., Wong-Smith H. Significance of HbA1c and its measurement in the diagnosis of diabetes mellitus: US experience // Diabetes Metab Syndr Obes. – 2014. – 7: 487–494.
31. Chatzianagnostou K., Vigna L., Di Piazza S., et al. Low concordance between HbA1c and OGTT to diagnose prediabetes and diabetes in overweight or obesity // Clin Endocrinol (Oxf). – 2019. – 91: 411–416.
32. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2017. – Vol. 128. – P. 40–50.
33. Kaur G., Lakshmi P.V.M., Rastogi A., et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 11: e0242415.
34. Magliano D.J., Boyko E.J.; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. Global picture // *IDF Diabetes Atlas* [Internet]. – 10th ed. – Brussels: International Diabetes Federation, 2021. – p. 47.
35. Thewjitcharoen Y., Jones Elizabeth A., Butadej S., et al. Performance of HbA1c versus oral glucose tolerance test (OGTT) as a screening tool to diagnose dysglycemic status in high-risk Thai patients // BMC Endocrine Disorders. – 2019. – 19: 23.
36. Ибрагимова С.И., Джунусбекова Г.А., Нускабаева Г.О. Предиабет: распространенность и критерии диагностики // Ясауи университетінің хабаршысы. – 2018. – № 4(110). – С. 177–211.
37. Akhtar S., Nasir J.A., Abbas T., Sarwar A. Diabetes in Pakistan: A systematic review and meta-analysis // Pak J Med Sci. – 2019. – Vol. 35, № 4. – P. 1173–1178 (стр. 1173, раздел *Introduction*).
38. Akhtar S., Abdul Nasir J., Sarwar A., et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, № 9. – e036086.
39. Rosén A., Otten J., Stomby A., et al. Oral glucose tolerance testing as a complement to fasting plasma glucose in screening for type 2 diabetes: population-based cross-sectional analyses of 146 000 health examinations in Västerbotten, Sweden // BMJ Open. – 2022. – Vol. 12, № 6. – e062172.
40. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, Suppl. 1. – S13–S22.

41. Supiyev A., Kossumov A., Kassenova A., *et al.* Diabetes prevalence, awareness and treatment and their correlates in older persons in urban and rural population in the Astana region, Kazakhstan // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2016. – Vol. 112. – P. 6–12.
42. Базарбекова Р.Б., Зельцер М.Е., Косенко Т.Ф., Абубакирова Ш.С., Арстанбекова А.Е. и др. Сахарный диабет в Казахстане: новые данные // Вестник АГИУВ. – 2011. – № 4. – С. 27–28.
43. Токтарова Н.Н., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрового национального исследования NOMAD) // Медицина (Алматы). – 2017. – № 6 (180). – С. 43–51.
44. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Diabetes Mellitus. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112.
45. Gottesman R.F., Albert M.S., Alonso A., Coker L.H., *et al.* Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort // JAMA Neurology. – 2017. – Vol. 74, No. 10. – P. 1246–1254.
46. Yeboah J., Bertoni A.G., Herrington D.M., Post W.S., Burke G.L. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 58, No. 2. – P. 140–146.
47. Gruss S.M., Nhim K., Gregg E., Bell M., Luman E., Albright A. Public Health Approaches to Type 2 Diabetes Prevention: the US National Diabetes Prevention Program and Beyond // Current Diabetes Reports. – 2019. – Vol. 19, No. 9. – Article 78.
48. Akter Sh., Ferdous T., Shariful Islam M., *et al.* Prevalence of diabetes and prediabetes and their risk factors among Bangladeshi adults: a nationwide survey // BMJ Open. – 2012. – Vol. 2, No. 3. – Article e002472.
49. Wang R., Zhang P., Li Z., *et al.* The prevalence of pre-diabetes and diabetes and their associated factors in Northeast China: a cross-sectional study // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9, No. 1. – Article 2513.
50. Wang L., Gao P., Zhang M., Huang Z., *et al.* Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013 // JAMA. – 2017. – Vol. 317, No. 24. – P. 2515–2523.
51. Li Y., Teng D., Shi X., Qin G., Qin Y., Quan H., *et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross-sectional study // BMJ. – 2020. – Vol. 369. – Article m997.
52. Ton T.T., Tran A.T.N., Do I.T., *et al.* Trends in prediabetes and diabetes prevalence and associated risk factors in Vietnamese adults // Epidemiology and Health. – 2020. – Vol. 42. – Article e2020029.

53. Chandrupatla S.G., Khalid I., Muthuluri T., Dantala S., Tavares M. Diabetes and prediabetes prevalence among young and middle-aged adults in India, with an analysis of geographic differences: findings from the National Family Health Survey // Epidemiology and Health. – 2020. – Vol. 42. – Article e2020065.
54. Alkandari A., Al-Wotayan R., Barengo N.C. The dramatically high prevalence of diabetes and pre-diabetes in the adult Kuwaiti population // In: *Poster 369*, 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Lisbon, 11–15 September 2017.
55. Ra J.S. Sex differences in factors associated with prediabetes in Korean adults // Osong Public Health and Research Perspectives. – 2022. – Vol. 13, No. 2. – P. 142–152.
56. Hashemi S.J., Karandish M., Cheraghian B., Azhdari M. Prevalence of prediabetes and associated factors in southwest Iran: results from Hoveyzeh cohort study // BMC Endocrine Disorders. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – Article 72.
57. Chiwanga F.S., Njelekela M.A., Diamond M.B., *et al.* Urban and rural prevalence of diabetes and pre-diabetes and risk factors associated with diabetes in Tanzania and Uganda // Global Health Action. – 2016. – Vol. 9. – Article 31440.
58. Worede A., Alemu S., Gelaw Y.A., Abebe M., *et al.* The prevalence of impaired fasting glucose and undiagnosed diabetes mellitus and associated risk factors among adults living in a rural Koladiba town, northwest Ethiopia // BMC Research Notes. – 2017. – Vol. 10, No. 1. – Article 251.
59. Dedov I.I., Shestakova M.V., Benedetti M.M. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) // Diabetes Research and Clinical Practice**.** – 2016. – Vol. 115. – P. 90–95.
60. Hariri S., Rahimi Z., Hashemi-Madani N., *et al.* Prevalence and determinants of diabetes and prediabetes in southwestern Iran: the Khuzestan comprehensive health study (KCHS) // BMC Endocrine Disorders. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – Article 135.
61. Beau De Rochars V.E.M., Keys H., Samuels S.K., Jo A., Noland G.S., Gonzales M., Blount S., Mainous A.G. Prevalence of Diabetes, Prediabetes, and Associated Risk Factors Among Agricultural Village Residents in the Dominican Republic // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**.** – 2021. – Vol. 104, № 6. – P. 2241–2250.
62. Dos Santos E.S.M., Máximo R.O., de Andrade F.B. Differences in the prevalence of prediabetes, undiagnosed diabetes and diagnosed diabetes and associated factors in cohorts of Brazilian and English older adults // Public Health Nutrition. – 2021. – Vol. 24, No. 13. – P. 4187–4194.
63. Aamir A.H., Ul-Haq Z., Mahar S.A., *et al.* Diabetes Prevalence Survey of Pakistan (DPS-PAK): prevalence of type 2 diabetes mellitus and prediabetes using HbA1c: a population-based survey from Pakistan // BMJ Open**.** – 2019. – Vol. 9, № 2. – e025300.

64. Adekanmbi V.T., Uthman O.A., Erqou S., *et al.* Epidemiology of prediabetes and diabetes in Namibia, Africa: A multilevel analysis // Journal of Diabetes. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 161–172.
65. Naseribafrouei A., Eliassen B.-M., Melhus M., *et al.* Prevalence of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus among Sami and non-Sami men and women in Northern Norway – The SAMINOR 2 Clinical Survey // International Journal of Circumpolar Health. – 2018. – Vol. 77, № 1. – Article 1463786.
66. Falguera M., Vilanova M.B., Alcubierre N., Granado-Casas M., Marsal J.R., Miró N., Cebrián C., Mollo A., Franch-Nadal J., Mata-Cases M., Mauricio D. Prevalence of pre-diabetes and undiagnosed diabetes in the Mollerussa prospective observational cohort study in a semi-rural area of Catalonia // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, Article e033332.
67. Mohammad A., Ziyab A.H., Mohammad T., *et al.* Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes Among Kuwaiti Adults: A Cross-Sectional Study // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2021. – Vol. 14. – P. 2167–2176.
68. Li S., Guo S., He F., *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose, associated with risk factors in rural Kazakh adults in Xinjiang, China // International Journal of Environmental Research and Public Health**.** – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 554–565.
69. Alieva A.V., Ismailov S.I., Rahimova G.N. Epidemiology of Diabetes and Prediabetes in Uzbekistan: Screening Results // Health Science Journal. – 2018. – Vol. 12. – P. 1–4.
70. Matthys B., Steinmann P., Karimova G., *et al.* Prevalence of impaired glucose metabolism and potential predictors: a rapid appraisal among ≥45 years old residents of southern Tajikistan // Journal of Diabetes. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 540–547.
71. Mantingh F., Stachenko S., Popovich M., et al. Progress report on the implementation of Kyrgyzstan's programme and action plan on prevention and control of noncommunicable diseases, 2013–2020. – Moscow: WHO Regional Office for Europe, 2017. – P.7.
72. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году**:** статистический сборник. – Нур-Султан, 2021.
73. Tourkmani A.M., Aldhabib A., Alharbi T.J., Alanazi A., Alanazi F., Bakhsh H. et al. Characteristics and risk factors associated with developing prediabetes in Saudi population // Annals of Medicine. – 2024. – Vol. 56, № 1. – P. 2672–2681.
74. Dagogo-Jack S., Edeoga C., Ebenibo S., et al. Lack of racial disparity in incident prediabetes and glycemic progression among black and white relatives of persons with type 2 diabetes: The POP-ABC Study // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 99, № 6. – P. E1078–E1087. –

75. Kuwahara K., Yamamoto S., Honda T., Nakagawa T., Konishi M., Mizoue T. Trajectories of healthy lifestyle index and prediabetes risk of adult workers in Japan // Communications Medicine. – 2025. – Vol. 5. – Article 240.
76. Ибрагимова С.И., Джунусбекова Г.А., Нускабаева Г.О. Курение и предиабет // Материалы V Международной научно-практической конференции «Global Science and Innovations 2019: Central Asia». – Астана, 2019. – Т. IV. – С. 345–349.
77. Xiong H., Zhao P., Ma F., Tang D., Liu D. The effects of interaction between smoking and abdominal obesity on pre-diabetes mellitus // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. – Article 1332.
78. Yu H., He L., Chen M., Guo C., Deng Q., Zhao J., et al. Incidence and temporal trends in type 2 diabetes by weight status: a systematic review and meta-analysis // Journal of Global Health. – 2023. – Vol. 13. – Article 04088.
79. Lu X., Xie Q., Pan X., Zhang R., Zhang X., Peng G., Zhang Y., Shen S., Tong N. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2024. – Vol. 9, № 1. – Article 262.
80. Ибрагимова С.И., Джунусбекова Г.А., Нускабаева Г.О. Распространенность предиабета у лиц с ожирением // Фармация Казахстана. – 2021. – № 1–2 (январь–февраль). – С. 25–28.
81. Haghighatdoost F., Amini M., Feizi A., Iraj B. Are body mass index and waist circumference significant predictors of diabetes and prediabetes risk: Results from a population based cohort study // World Journal of Diabetes. – 2017. – Vol. 8, № 7. – P. 365–373.
82. Woldegebriel A.G., Fenta K.A., Aregay A.B., Aregay A.D., Mamo N.B., Wubayehu T.W., Bayray A., Mulugeta A. Effectiveness of anthropometric measurements for identifying diabetes and prediabetes among civil servants in a regional city of Northern Ethiopia: a cross-sectional study // Journal of Nutrition and Metabolism. – 2020. – 2020:8425912.
83. Hardy D.S., Stallings D.T., Garvin J.T., Gachupin F.C., Xu H., Racette S.B. Anthropometric discriminators of type 2 diabetes among White and Black American adults // Journal of Diabetes. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 296–307.
84. Mbanya V.N., Kengne A.P., Mbanya J.C., Akhtar H. Body mass index, waist circumference, hip circumference, waist-hip ratio and waist-height ratio: which is the better discriminator of prevalent screen-detected diabetes in a Cameroonian population? // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2015. – Vol. 108, № 1. – P. 23–30.
85. Magge S.N., Prasad D., Koren D., Gallagher P.R., Mohler E.R. III, Stettler N., Levitt Katz L.E., Rader D.J. Prediabetic obese adolescents have a more atherogenic lipoprotein profile compared with normoglycemic obese peers // Journal of Pediatrics. – 2012. – Vol. 161, № 5. – P. 881–886.
86. Shao Y., Hu H., Cao C., Han Y., Wu C. Elevated triglyceride-glucose-body mass index associated with lower probability of future regression to

normoglycemia in Chinese adults with prediabetes: a 5-year cohort study // Frontiers in Endocrinology. – 2024. – Vol. 15. – Article 1278239.
87. Chen X., Liu D., He W., Hu H., Wang W. Predictive performance of triglyceride glucose index (TyG index) to identify glucose status conversion: a 5-year longitudinal cohort study in Chinese pre-diabetes people // Journal of Translational Medicine. – 2023. – Vol. 21, № 1. – Article 624.
88. Ramírez-Vélez R., Pérez-Sousa M.Á., González-Ruíz K., Cano-Gutierrez C.A., Schmidt-RioValle J., Correa-Rodríguez M., Izquierdo M., Romero-García J.A., Campos-Rodríguez A.Y., Triana-Reina H.R., González-Jiménez E. Obesity- and Lipid-Related Parameters in the Identification of Older Adults with a High Risk of Prediabetes According to the American Diabetes Association: An Analysis of the 2015 Health, Well-Being, and Aging Study // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 11. – Article 2654.
89. Ибрагимова С.И., Тулепбергенова Б.А. Патофизиологические механизмы гипергликемии при предиабете // Фармация Казахстана. – 2019. – № 2 (211). – С. 29–31.
90. Filippatos T.D., Panagiotakos D.B., Georgousopoulou E.N., Pitaraki E., Kouli G.M., Chrysohoou C., Tousoulis D., Stefanadis C., Pitsavos C.; ATTICA Study Group. Mediterranean Diet and 10-year (2002–2012) Incidence of Diabetes and Cardiovascular Disease in Participants with Prediabetes: The ATTICA study // Rev Diabet Stud. – 2016. – 13(4): 226–235.
91. Milenkovic T., Bozhinovska N., Macut D., Bjekic-Macut J., Rahelic D., Velija Asimi Z., Burekovic A. Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Perpetual Inspiration for the Scientific World. A Review // Nutrients. – 2021. – 13(4): 1307.
92. Koloverou E., Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Chrysohoou C., Georgousopoulou E.N., Grekas A., Christou A., Chatzigeorgiou M., Skoumas I., Tousoulis D., Stefanadis C.; ATTICA Study Group. Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002–2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study // Diabetes Metab Res Rev. – 2016. – Vol. 32, No. 1. – P. 73–81.
93. Violi F., Loffredo L., Pignatelli P., Angelico F., Bartimoccia S., Nocella C., Cangemi R., Petruccioli A., Monticolo R., Pastori D., Carnevale R. Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects // Nutr Diabetes. – 2015. – 5(7): e172.
94. Ибрагимова С.И., Нускабаева Г.О., Шалхарова Ж.Н., Садыкова К.Ж., Джунусбекова Г.А., Оран М. Оценка связи между предиабетом и низкой массой скелетной мышцы на основе уровня креатинина крови // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 226-238.

95. Bennasar-Veny M., Fresneda S., López-González A. Lifestyle and Progression to Type 2 Diabetes in a Cohort of Workers with Prediabetes // Nutrients. – 2020. – 12(5): 1538.
96. De Sousa Tavares D.P., Jorge A.F. AzoresDiab model: the risk prediction of type 2 diabetes in the Azores // *Rural and Remote Health*. – 2021. – Vol. 21, № 4. – Art. 5967. – 7 p.
97. Song X., Qiu M., Zhang X., Wang H., Tong W., Ju L. *et al.* Gender-related affecting factors of prediabetes on its 10-year outcome // *BMJ Open Diabetes Research & Care*. – 2016. – Vol. 4, № 1. – e000169. – P. 1–8.
98. Perreault L., Pan Q., Schroeder E.B., Kalyani R.R., Bray G.A., Dagogo-Jack S., White N.H., Goldberg R.B., Kahn S.E., Knowler W.C., Mathioudakis N., Dabelea D.; Diabetes Prevention Program Research Group. Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation and Prevalence of Microvascular Disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42, № 9. – P. 1809–1815.
99. Liu X., Wu S., Song Q., Wang X. Reversion From Pre-Diabetes Mellitus to Normoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in a Chinese Population: A Prospective Cohort Study // J Am Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10, № 3. – e019045.
100. Giráldez-García C., Cea-Soriano L., Albaladejo R., Franch-Nadal J., Mata-Cases M., Díez-Espino J., Artola S., Serrano R., Regidor E.; PREDAPS Study Group. The heterogeneity of reversion to normoglycemia according to prediabetes type is not explained by lifestyle factors // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, Article 9667. – P. 1–12.
101. Guo V.Y.W., Yu E.Y.T., Wong C.K.H., Sit R.W.S., Wan E.Y.F., Chan D.C.C., Lam C.L.K. Validation of a nomogram for predicting regression from impaired fasting glucose to normoglycaemia to facilitate clinical decision making // *Family Practice*. – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 401–408.
102. Kowall B., Rathmann W., Kuss O., Herder C., Roden M., Stang A., Huth C., Thorand B., Meisinger C., Peters A. Reversion from prediabetes to normoglycaemia after weight change in older persons: The KORA F4/FF4 study // Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. – 2021. – Vol. 31, № 2. – P. 429–438.
103. Yang H., Zhang M., Nie J., Zhang M., Lu G., Chen R., He Q. Associations of obesity-related indices with prediabetes regression to normoglycemia among Chinese middle-aged and older adults: a prospective study // Frontiers in Nutrition. – 2023. – Vol. 10. – Article 1075225. – P. 1–10.
104. Khalili D., Dehghani Z., Asgari S., Hadaegh F., Azizi F. Progression to diabetes and regression to normoglycemia in pre-diabetic subjects: results from a pragmatic community trial in a middle-income country // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. – 2024. – Vol. 23, № 2. – P. 1863–1870.
105. Richter B., Hemmingsen B., Metzendorf M.I., Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia //

Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – Issue 10. – Art. CD012661.
106. Alizadeh Z., Baradaran H.R., Kohansal K., Hadaegh F., Azizi F., Khalili D. Are the determinants of the progression to type 2 diabetes and regression to normoglycemia in the populations with pre-diabetes the same? // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – Article 1041808.
107. Heatherton T.F., Kozlowski L.T., Frecker R.C., Fagerström K.O. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire // British Journal of Addiction. – 1991. – Т. 86, № 9. – С. 1119–1127.
108. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care. – 2-е изд. – Geneva: WHO, 2001. – 41 p.
109. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). – URL: https://sites.google.com/view/ipaq/home
110. Perceived Stress Questionnaire (PSQ). Mapi Research Trust / ePROVIDE. – URL: https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/perceived-stress-questionnaire
111. Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. – 2006. – Т. 16, № 8. – С. 559–568.
112. NIHR Southampton Biomedical Research Centre Procedure for Measuring adult height. https://www.uhs.nhs.uk/Media/Southampton-Clinical-Research/Procedures/BRCProcedures/Procedure-for-adult-height.pdf)
113. NIHR Southampton Biomedical Research Centre Procedure for Measuring adult weight. https://www.uhs.nhs.uk/Media/Southampton-Clinical-Research/Procedures/BRCProcedures/Procedure-for-adult-weight.pdf)
114. https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Section%204%20Step%202%20Physical%20Measurements.pdf-протокол (Section 4: Guide to Physical Measurements (Step 2)
115. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio Report of a WHO Expert Consultation GENEVA, 8–11 DECEMBER 2008, page 27
116. Bonora E. Relationship between regional fat distribution and insulin resistance // Int J Obes. – 2000. – Vol. 24, Suppl. 2. – P. S32–S35.
117. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative centrifuge // Clin Chem. - 1972. - Vol. 18. - P. 499-502.
118. Rifkind B.M. Typing of Hyperlipoproteinemias // Atherosclerosis. - 1970. - Vol. 11. - P. 545-546
119. Simental-Mendía L. E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 299–304.

120. Kosmas C. E., Sourlas A., Bouza K. V., et al. The Triglyceride-to-HDL Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio as a Valuable Marker of Atherogenic Dyslipidemia and Cardiovascular Risk // *Diseases*. – 2023. – Т. 11, № 1. – P. 24.
121. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. – 1985. – Т. 28, № 7. – С. 412–419.
122. Ибрагимова С.И., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж., Жунисова М.Б., Рустемова С.А., Калматаева Л.Н. Сравнительная оценка динамики распространенности предиабета и сахарного диабета 2 типа в Туркестанской области // Фармация Казахстана. – 2023. – № 2 (247). – С. 200–205.
123. Goyal R., Nguyen M., Jialal I. Glucose Intolerance // *StatPearls*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
124. Galiyeva D., Gusmanov A., Sakko Y., Issanov A., Atageldiyeva K., Kadyrzhanuly K., Nurpeissova A., Rakhimzhanova M., Durmanova A., Sarria-Santamera A., Gaipov A. Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus in Kazakhstan: data from unified National Electronic Health System 2014–2019 // BMC Endocr Disord. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – Art. 275.
125. Rooney M.R., Fang M., Ogurtsova K., Ozkan B., Echouffo-Tcheugui J.B., Boyko E.J., Magliano D.J., Selvin E. Global prevalence of prediabetes // Diabetes Care. – 2023. – Vol. 46, No. 7. – P. 1388–1394.
126. Wang L., Peng W., Zhao Z., Zhang M., Shi Z., Song Z., Zhang X., Li C., Huang Z., Sun X., Wang L., Zhou M., Wu J., Wang Y. Prevalence and Treatment of Diabetes in China, 2013–2018 // JAMA. – 2021. – Vol. 326, No. 24. – P. 2498–2506.
127. Zhang X., Yue Y., Liu S., Cong X., Wang W., Li J. Relationship between BMI and risk of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose in Chinese adults: a prospective study // BMC Public Health. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – Art. 14.
128. Andes L.J., Cheng Y.J., Rolka D.B., Gregg E.W., Imperatore G. Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the United States, 2005–2016 // JAMA Pediatrics**.** – 2020. – Vol. 174, No. 2. – e194498.
129. Test B., Shubrook J.H. Prevention of Type 2 Diabetes: The Role of Intermittent Fasting // Diabetology. – 2023. – Vol. 4, No. 4. – P. 507–518.
130. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Предиабет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 23, № 5.
131. Yusupova H.K., Nishanova M.S. Assessment of prediabetes prevalence among rural and urban populations of Andijan // Medical Science of Uzbekistan. – 2025. – Issue 02. – Article 36. – P. 172.

132. Ибрагимова С., Джунусбекова Г.А., Нускабаева Г.О. Предиабет и сердечно-сосудистые заболевания // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Страховая медицина. Наука. Образование». – Нур-Султан, 21–22 декабря 2020 г. – С. 131–132.
133. Ибрагимова С.И., Нускабаева Г.О. Предиабет и артериальная гипертензия // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2020 «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». – Казань, Россия, 29 сентября – 1 октября 2020 г. – С. 250.
134. Choi W., Moon J.H., Choe H.J., Chang H.H., Kondal D., Narayan K.M.V., Cho N.H. Longitudinal insights into the natural history of Type 2 diabetes among Koreans: A 20-year community-based prospective cohort study // Journal of Internal Medicine. – 2025. – Vol. 298. – P. 336–348.
135. Sallar A., Dagogo-Jack S. Regression from prediabetes to normal glucose regulation: State of the science // Experimental Biology and Medicine (Maywood). – 2020. – Vol. 245, № 10. – P. 889–896.
136. Abdul-Ghani M., Abu-Farha M., Abdul-Ghani T., Chavez-Velazquez A., Merovci A., DeFronzo R.A., Alajmi F., Stern M., Al-Mulla F. One-hour plasma glucose predicts the progression from normal glucose tolerance to prediabetes // Diabetes Care. – 2025. – Vol. 48, № 7. – P. 1273–1279.
137. Al-Zahrani J.M., Aldiab A., Aldossari K.K., Al-Ghamdi S., Batais M.A., Javad S., Nooruddin S., Zahid N., Abdul Razzak H., El-Metwally A. Prevalence of prediabetes, diabetes and its predictors among females in Alkharj, Saudi Arabia: a cross-sectional study // Annals of Global Health. – 2019. – Vol. 85, № 1. – Art. 109.
138. Sancar G., Birkenfeld A.L. // Journal of Endocrinology. – 2024. – Vol. 262. – Article e240115.
139. Ибрагимова С.И., Нускабаева Г.О. Метаболические дефекты при предиабете // Материалы Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», организованной Южно-Казахстанской медицинской академией и Фондом Назарбаева (в режиме видеоконференцсвязи). – Шымкент, Республика Казахстан, 10–11 декабря 2020 г. – С. 41–42.
140. Liberty I.A., Septadina I.S., Rizqie M.Q., Ananingsih E.S., Hasyim H., Sitorus R.J. Predictors of prediabetes among communities without a family history of type 2 diabetes mellitus: a case-control study // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 8. – Art. e44131.
141. Nayak R.V.K., Nayak K.R., Vidyasagar S., P. R. Predictive performance of traditional and novel lipid combined anthropometric indices to identify prediabetes // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 1265–1272.
142. Nisreen Abu Al Hommos, Sotonte Ebenibo, Chimaroke Edeoga, Sam Dagogo-Jack, Trajectories of Body Weight and Fat Mass in Relation to

Incident Prediabetes in a Biracial Cohort of Free-Living Adults, Journal of the Endocrine Society, Volume 5, Issue 2, February 2021, bvaa164.
143. Chen N., Hu L.-K., Sun Y., Dong J., et al. Associations of waist-to-height ratio with the incidence of type 2 diabetes and mediation analysis: two independent cohort studies // Obesity Research & Clinical Practice. – 2023. – Vol. 17, № 1. – P. 9–15.
144. Zhang F., Wan Q., Cao H., et al. Identical anthropometric characteristics of impaired fasting glucose combined with impaired glucose tolerance and newly diagnosed type 2 diabetes: anthropometric indicators to predict hyperglycaemia in a community-based prospective cohort study in southwest China // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8. – Art. e019735.
145. Sarsangi P., Salehi-Abargouei A., Ebrahimpour-Koujan S., Esmaillzadeh A. Association between adherence to the Mediterranean diet and risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies // Advances in Nutrition. – 2022. – Vol. 13, № 5. – P. 1787–1798.
146. Zalewska M., Zujko M.E., Jamiołkowski J., Chlabicz M., Łapińska M., Kamiński K.A. Beneficial effect of the Mediterranean diet on the reduction of prediabetes – results of the Bialystok PLUS study // Nutrients. – 2025. – Vol. 17, № 12. – Art. 2034.
147. Falguera M., Castelblanco E., Rojo-López M.I., Vilanova M.B., Real J., Alcubierre N., Miró N., Molló À., Mata-Cases M., Franch-Nadal J., et al. Mediterranean diet and healthy eating in subjects with prediabetes from the Mollerussa prospective observational cohort study // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 1. – Art. 252.
148. Ruiz-Pozo V.A., Guevara-Ramírez P., Paz-Cruz E., Tamayo-Trujillo R., Cadena-Ullauri S., et al. The role of the Mediterranean diet in prediabetes management and prevention: a review of molecular mechanisms and clinical outcomes // Food and Agricultural Immunology. – 2024. – Vol. 35, № 1.
149. Vistisen D., Kivimäki M., Perreault L., et al. Reversion from prediabetes to normoglycaemia and risk of cardiovascular disease and mortality: the Whitehall II cohort study // Diabetologia. – 2019. – Vol. 62. – P. 1385–1390.
150. Basu R., Barosa C., Jones J., Dube S., Carter R., Basu A., Rizza R.A. Pathogenesis of prediabetes: role of the liver in isolated fasting hyperglycemia and combined fasting and postprandial hyperglycemia // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98, № 3. – P. E409–E417.
151. Alatrach M., Agyin C., Adams J., et al. Decreased basal hepatic glucose uptake in impaired fasting glucose // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60. – P. 1325–1332.
152. Zhao X., An X., Yang C., Sun W., Ji H., Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1149239.

153. Li M., Chi X., Wang Y., Setrerrahmane S., Xie W., Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2022. – Vol. 7. – Art. 216.
154. da Silva Rosa S.C., Nayak N., Caymo A.M., Gordon J.W. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue // Physiological Reports. – 2020. – Vol. 8, № 19. – Art. e14607.
155. Vazquez L.A., Calvo-Bonacho E., Reviriego J., García-Margallo T., Caveda E., Goday A. Incidence of diabetes in the working population in Spain: results from the ICARIA cohort // Diabetes Therapy. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 57–69.
156. Клинический протокол «Предиабет» / Объединенная комиссия по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Протокол №139. — Казахстан: МедЭлемент, 2021.
157. Приказ № ҚР ДСМ-65 от 05.07.2022 г. «О внесении изменений в Приказ и. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 г. № ҚР ДСМ-174 “Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих скрининговым исследованиям, а также правил, объёма и периодичности проведения данных исследований”» / Министерство здравоохранения Республики Казахстан. — Казахстан: Әділет, 2022.
158. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2025 // *Diabetes Care*. – 2025. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. S1–S200.
159. US Preventive Services Task Force. Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA*. – 2021. – Vol. 326, No. 8. – P. 736–743.
160. Goldenberg R., Punthakee Z. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome // *Canadian Journal of Diabetes*. – 2021. – Vol. 45, No. 8. – P. 585–595.
161. World Health Organization. (2021, December 13). Investing $1 per person per year could save 7 million lives in low and lower-middle income countries. https://www.who.int/news/item/13-12-2021-investing-1-dollar-per-person-per-year-could-save-7-million-lives-in-low-and-lower-middle-income-countries
162. Hu H., Nakagawa T., Honda T., et al. Low serum creatinine and risk of diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study // Journal of Diabetes Investigation. – 2019. – Vol. 10, № 5. – P. 1209–1214.
163. Bao X., Gu Y., Zhang Q., et al. Low serum creatinine predicts risk for type 2 diabetes // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2018. – Vol. 34, № 6. – P. e3011.
164. Kashima S., Inoue K., Matsumoto M., Akimoto K. Low serum creatinine is a type 2 diabetes risk factor in men and women: The Yuport Health Checkup Center cohort study // Diabetes & Metabolism. – 2017. – Vol. 43, № 5. – P. 460–464.

165. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation // World Health Organization. – Geneva: WHO Press, 2006. – 38 p.
166. Nevill A., Brand C., Chen R., et al. NICE waist-to-height ratio guidelines “to have a waist < 0.5 of your height”, are suitable for children but misleading for adolescents // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2025. – Vol. 35.
167. Ashwell M., Gunn P., Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis // Obesity Reviews. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 275–286.
168. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (11-й пересмотр) // Всемирная организация здравоохранения. – 2024. – URL: https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en
169. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009 Apr;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028. PMID: 19336687; PMCID: PMC2661582.
170. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria // The DECODE study group. – Lancet. – 1999. – Vol. 354, № 9179. – P. 617–621.
171. Karve A., Hayward R. A. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, № 11. – P. 2355–2359.
172. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. – 9th ed. – Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. – 176 p. – ISBN: 978-2-930229-87-4.
173. George A.M., Jacob A.G., Fogelfeld L. Progression from pre-diabetes to type 2 diabetes // Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare. – 2023. – Vol. 4. – Art. 1181729.
174. Aljohani N.J., Alqarni S.M., Aljohani A.S., Alharbi M.M., Almutairi A.M., Alsuhaibani M.A. Prevalence of prediabetes, diabetes, and its associated risk factors among males in Al-Kharj, Saudi Arabia // Journal of Diabetes Research. – 2018. – Vol. 2018. – Art. 2194604. – P. 5.
175. Anjana R.M., Deepa M., Pradeepa R., et al. Prevalence of diabetes and prediabetes in 15 states of India: results from the ICMR-INDIAB population-based cross-sectional study // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2017. – Vol. 5, № 8. – P. 585–596. – DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30174-2.
176. Vera-Ponce V.J., Mejia C.R., Failoc-Rojas V.E., et al. Prevalence and incidence of prediabetes in Latin America: a systematic review and meta-analysis // Revista Panamericana de Salud Pública. – 2024. – Vol. 48. – Art. e154. – P. 5–6.

177. Auer J., Kleiner I.S. Morphine hyperglycemia in dogs with experimental pancreatic deficiency // Journal of Experimental Medicine. – 1918. – Vol. 27, № 1. – P. 49–63.
178. Formagini T., Brooks J.V., Roberts A., Bullard K.M., Zhang Y., Saelee R., O'Brien M.J. Prediabetes prevalence and awareness by race, ethnicity, and educational attainment among U.S. adults // Frontiers in Public Health. – 2023. – Vol. 11. – Art. 1277657. – P. 3, 7–8.
179. Li Y., Geiss L.S., Burrows N.R., Rolka D.B., Albright A. Awareness of prediabetes – United States, 2005–2010 // MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2013. – Vol. 62, № 11. – P. 209–212.
180. Zhuang Q., Shen X., Pan X., Li D., et al. Awareness and intervention status of prediabetes among Chinese adults: implications from a community-based investigation // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 4. – Art. e0129118.
181. Gopalan A., Mishra P., Haynes C., et al. Awareness of prediabetes and engagement in diabetes prevention behavior // American Journal of Preventive Medicine. – 2015. – Vol. 49, № 5. – P. 747–749.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблицы актуарного анализа выживаемости и кумулятивного риска

Таблица А.1 – Актуарный анализ кумулятивного риска развития предиабета в исследуемой когорте лиц.

Время наблюдения в месяцах	Число подвергающихся риску	Число терминальных случаев	Накопленная доля выживших к концу интервала	Накопленный риск развития предиабета
0-54	458,0	0	1,00	0,00
57	455,0	3	0,99	0,01
60	432,5	12	0,97	0,03
63	391,0	4	0,96	0,04
66	353,5	16	0,91	0,09
69	297,5	11	0,88	0,12
72	251,5	13	0,83	0,17
75	206,0	7	0,81	0,19
78	164,0	28	0,67	0,33
81	98,5	13	0,58	0,42
84	55,0	12	0,45	0,55
87	22,5	9	0,27	0,73
90	3,0	1	0,18	0,82
93	1,0	0	0,18	0,82
96	0,5	0	0,18	0,82

Таблица А.2.1 — Актуарный анализ выживаемости и кумулятивного риска развития предиабета в различных возрастных группах.

Возрастные категории	Время наблюдения в месяцах	Число подвергающихся риску	Число терминальных случаев	Накопленная доля выживших к концу интервала	Накопленный риск развития предиабета
<40 лет	0-48	186,0	0	1,00	0,00
	60	159,5	7	0,96	0,04
	72	85,0	17	0,76	0,24
	84	15,5	3	0,62	0,38
	96	0,50	0	0,62	0,38
40-49 лет	0-36	138,0	0	1,00	0,00
	48	137,0	0	1,00	0,00
	60	114,5	13	0,89	0,11
	72	64,0	24	0,55	0,45
	84	17,5	11	0,21	0,79

Продолжение таблицы А.2.1

1	2	3	4	5	6
50-59 лет	0-36	98,0	0	1,00	0,00
	48	96,0	2	0,98	0,02
	60	76,5	15	0,79	0,21
	72	36,0	15	0,46	0,54
	84	9,0	7	0,10	0,90
≥ 60 лет	0-36	36,0	0	1,00	0,00
	48	36,0	1	0,97	0,03
	60	29,0	8	0,70	0,30
	72	12,0	5	0,41	0,59
	84	2,5	1	0,25	0,75

Таблица А.2.2 – Результаты статистического сравнения кривых выживаемости в зависимости от возраста (Log-Rank тест).

Метод сравнения	хи-квадрат	ст.св.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	40,818	3	< 0,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	33,974	3	< 0,001
Tarone-Ware	37,622	3	< 0,001

Таблица А.3.1 — Актуарный анализ выживаемости и кумулятивного риска развития предиабета в зависимости от квартилей WHtR.

WHtR квартили	Время наблюдения в месяцах	Число подвергающихся риску	Число терминальных случаев	Накопленная доля выживших к концу интервала	Накопленный риск развития предиабета
Q1	0-48	145,0	0	1,00	0,00
	60	125,5	6	0,95	0,05
	72	65,5	14	0,75	0,25
	84	9,5	2	0,59	0,41
Q2	0-36	118,0	0	1,00	0,00
	48	117,0	0	1,00	0,00
	60	99,0	6	0,94	0,06
	72	59,0	18	0,65	0,35
	84	16,5	8	0,34	0,66
	96	0,5	0	0,34	0,66

Продолжение таблицы А.3.1

1	2	3	4	5	6
Q3	0-36	122,0	0	1,00	0,00
	48	120,0	2	0,98	0,02
	60	97,0	18	0,80	0,20
	72	49,0	20	0,47	0,53
	84	13,0	8	0,18	0,82
Q4	0-36	73,0	0	1,00	0,00
	48	73,0	1	0,99	0,01
	60	58,0	13	0,77	0,23
	72	23,5	9	0,47	0,53
	84	5,5	4	0,13	0,87

Таблица А.3.2 – Результаты статистического сравнения кривых выживаемости в зависимости от квартилей WHtR (Log-Rank тест).

Метод сравнения	хи-квадрат	ст.св.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	32,717	3	< 0,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	27,386	3	< 0,001
Tarone-Ware	30,720	3	< 0,001

Таблица А.4.1 — Актуарный анализ выживаемости и кумулятивного риска развития предиабета в зависимости от квартилей ОГТТ.

ОГТТ квартили	Время наблюдения в месяцах	Число подвергающихся риску	Число терминальных случаев	Накопленная доля выживших к концу интервала	Накопленный риск развития предиабета
Q1	0-48	129,0	0	1,00	0,00
	60	108,0	8	0,93	0,07
	72	55,0	15	0,67	0,33
	84	11,0	6	0,31	0,69
Q2	0-36	135,0	0	1,00	0,00
	48	133,5	2	0,99	0,01
	60	109,0	13	0,87	0,13
	72	55,5	17	0,60	0,40
	84	12,5	5	0,36	0,64
	96	0,5	0	0,36	0,64

Продолжение таблицы А.4.1

1	2	3	4	5	6
Q3	0-36	133,0	0	1,00	0,00
	48	132,0	1	0,99	0,01
	60	107,0	14	0,86	0,14
	72	51,5	14	0,63	0,37
	84	12,5	6	0,33	0,67
Q4	0-36	61,0	0	1,00	0,00
	48	60,5	0	1,00	0,00
	60	55,5	8	0,86	0,14
	72	35,0	15	0,49	0,51
	84	8,5	5	0,20	0,80

Таблица А.4.2 – Результаты статистического сравнения кривых выживаемости в зависимости от квартилей ОГТТ (Log-Rank тест).

Метод сравнения	хи-квадрат	ст.св.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	4,906	3	0,179
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5,696	3	0,127
Tarone-Ware	5,803	3	0,122

Таблица А.5.1 — Актуарный анализ выживаемости и кумулятивного риска развития предиабета в зависимости от квартилей MedDietScore.

MedDietScore квартили	Время наблюдения в месяцах	Число подвергающихся риску	Число терминальных случаев	Накопленная доля выживших к концу интервала	Накопленный риск развития предиабета
Q1	0-48	82,0	0	1,00	0,00
	60	68,0	8	0,86	0,14
	72	37,0	13	0,56	0,44
	84	10,0	7	0,17	0,83
Q2	0-36	84,0	0	1,00	0,00
	48	83,0	1	0,99	0,01
	60	71,5	9	0,86	0,14
	72	40,5	14	0,57	0,43
	84	10,5	7	0,19	0,81
Q3	0-36	135,0	0	1,00	0,00
	48	134,5	0	1,00	0,00
	60	113,0	15	0,87	0,13
	72	59,0	23	0,53	0,47
	84	10,0	2	0,42	0,58

Продолжение таблицы А.5.1

1	2	3	4	5	6
Q4	0-36	157,0	0	1,00	0,00
	48	155,5	0	1,00	0,00
	60	127,0	11	0,91	0,09
	72	60,5	11	0,75	0,25
	84	14,0	6	0,43	0,57
	96	0,5	0	0,43	0,57

Таблица А.5.2 – Результаты статистического сравнения кривых выживаемости в зависимости от квартилей MedDietScore (Log-Rank тест).

Методы сравнения	хи-квадрат	ст.св.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	10,290	3	0,016
Breslow (Generalized Wilcoxon)	6,581	3	0,087
Tarone-Ware	8,743	3	0,033

Таблица А.6 - Исходные характеристики участников в зависимости от статуса завершения исследования

Параметры	выбывшие n=199	завершили n=633	p
пол			0,688
мужчины	28,6%	30,3%	
женщины	71,4%	69,7%	
возраст, m±SD	42±12	44±11	0,056
образование			0,488
среднее/ниже среднего	41,3%	38,5%	
высшее/ незаконченное высшее	58,7%	61,5%	
семейное положение			0,383
состоит в браке	78,4%	81,2%	
не состоит в браке	21,6%	18,8%	
этническая принадлежность			0,557
казахи	84,9%	86,6%	
другие	15,1%	13,4%	
ИМТ	27,5±5,8	28,3±5,6	0,120
гликемия натощак ммоль/л	5,5±1,6	5,9±1,7	0,083
ОГТТ ммоль/л	5,6±1,9	5,9±1,8	0,171

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы

«УТВЕРЖДАЮ»
Руководитель клинико-диагностического
центра Международного казахско-турецкого
университета имени Х.А.Ясави, доцент, PhD
Генчер Мехмет Зия
«12» 12 2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ РАБОТЫ

Название предложения: Диагностический алгоритм скрининга предиабета
Автор предложения: Ибрагимова С.И., докторант МКТУ имени Х.А.Ясави
Название темы, при выполнении которой сделано предложение:
«Предикторы развития предиабета по данным проспективных исследований в Туркестанской области»
Форма внедрения: (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, обучение специалистов, научные публикации) научные публикации, обучение специалистов
Предложение реализовано в сфере: здравоохранения, медицинской науки, отрасли народного хозяйства (подчеркнуть).
Уровень внедрения: республиканский, региональный, местный (подчеркнуть).
Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: отделение общей практики, отделение профилактики клинико-диагностического центра Международного казахско-турецкого университета имени Х.А.Ясави
Краткое заключение об эффективности предложения: разработанный алгоритм диагностики скрининга предиабета позволяет повышать полноту и последовательность выявления ранних нарушений углеводного обмена, с выделением подтипов предиабета и последующим дифференцированным подходом к профилактических мероприятий.

Ответственный за внедрение,
заместитель руководителя
по медицинской работе: Кенжетаева Л.Е.

Научный руководитель:
к.м.н., ассоциированный профессор Нускабаева Г.О.

Автор предложения для внедрения,
докторант МКТУ имени Х.А.Ясави Ибрагимова С.И.

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач РГП на ПХВ
«Туркестанская городская поликлиника»
_____ Мырзабеков Ғ.Б.
«___» _____ 2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ РАБОТЫ

Название предложения: Диагностический алгоритм скрининга предиабета
Автор предложения: Ибрагимова С.И., докторант МКТУ имени Х.А.Ясави
Название темы, при выполнении которой сделано предложение:
«Предикторы развития предиабета по данным проспективных исследований в Туркестанской области»
Форма внедрения: (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, обучение специалистов, научные публикации) научные публикации, обучение специалистов
Предложение реализовано в сфере: здравоохранения, медицинской науки, отрасли народного хозяйства (подчеркнуть).
Уровень внедрения: республиканский, региональный, местный (подчеркнуть).
Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: отделение общей практики, отделение профилактики государственного коммунального предприятия на праве хозяйственного ведения «Туркестанская городская поликлиника»
Краткое заключение об эффективности предложения: разработанный алгоритм диагностики скрининга предиабета позволяет повышать полноту и последовательность выявления ранних нарушений углеводного обмена, с выделением подтипов предиабета и последующим дифференцированным подходом к профилактических мероприятий.

Ответственный за внедрение,
заведующий центром семейного здоровья: Даханова А.Б.

Научный руководитель:
к.м.н., ассоциированный профессор Нускабаева Г.О.

Автор предложения для внедрения,
докторант МКТУ имени Х.А.Ясави Ибрагимова С.И.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор КГП на ПХВ
«Кентауская городская поликлиника»
_____ Берденов Б.Т.
«___» _____ 2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ РАБОТЫ

Название предложения: Диагностический алгоритм скрининга предиабета
Автор предложения: Ибрагимова С.И., докторант МКТУ имени Х.А.Ясави
Название темы, при выполнении которой сделано предложение:
«Предикторы развития предиабета по данным проспективных исследований в Туркестанской области»
Форма внедрения: (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, обучение специалистов, научные публикации) научные публикации, обучение специалистов
Предложение реализовано в сфере: здравоохранения, медицинской науки, отрасли народного хозяйства (подчеркнуть).
Уровень внедрения: республиканский, региональный, местный (подчеркнуть).
Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: отделение общей практики, отделение профилактики государственного коммунального предприятия на праве хозяйственного ведения «Кентауская городская поликлиника»
Краткое заключение об эффективности предложения: разработанный алгоритм диагностики скрининга предиабета позволяет повышать полноту и последовательность выявления ранних нарушений углеводного обмена, с выделением подтипов предиабета и последующим дифференцированным подходом к профилактических мероприятий.

Ответственный за внедрение,
заведующий отделения общей практики: Омаров Ж.М.

Научный руководитель:
к.м.н., ассоциированный профессор Нускабаева Г.О.

Автор предложения для внедрения,
докторант МКТУ имени Х.А.Ясави Ибрагимова С.И.

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач «Медцентр-Кентау
_____ Бабаев А.Т.
«17» 12 2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ РАБОТЫ

Название предложения: Диагностический алгоритм скрининга предиабета
Автор предложения: Ибрагимова С.И., докторант МКТУ имени Х.А.Ясави
Название темы, при выполнении которой сделано предложение:
«Предикторы развития предиабета по данным проспективных исследований в Туркестанской области»
Форма внедрения: (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, обучение специалистов, научные публикации) научные публикации, обучение специалистов
Предложение реализовано в сфере: здравоохранения, медицинской науки, отрасли народного хозяйства (подчеркнуть).
Уровень внедрения: республиканский, региональный, местный (подчеркнуть).
Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: отделение общей практики, отделение профилактики «Медцентр-Кентау»
Краткое заключение об эффективности предложения: разработанный алгоритм диагностики скрининга предиабета позволяет повышать полноту и последовательность выявления ранних нарушений углеводного обмена, с выделением подтипов предиабета и последующим дифференцированным подходом к профилактических мероприятий.

Ответственный за внедрение,
заведующий отделения общей практики: Халилова Х.Р.

Научный руководитель:
к.м.н., ассоциированный профессор Нускабаева Г.О.

Автор предложения для внедрения,
докторант МКТУ имени Х.А.Ясави Ибрагимова С.И.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Авторское свидетельство



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 66675 от «26» января 2026 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ИБРАГИМОВА САРВИНИСО ИСЛАМОВНА, Джунусбекова Гульнара Алдешовна, Нускабаева Гульназ Оразбековна

Вид объекта авторского права: **произведение литературы**

Название объекта: **Алгоритм скрининга предиабета (модифицированный)**

Дата создания объекта: **15.12.2025**

Құжат түпнұсқалығын http://www.kazpatent.kz/ru сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

Подписано ЭЦП С. Ахметов